

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Diabetes • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse •
Pädiatrische Endokrinologie • Adipositas • Nebenniere • Mineralstoffwechsel und Knochen •
Neuroendokrinologie • Gynäkologische Endokrinologie

Persistierender Hypoparathyroidismus

K. Amrein, A. Fahrleitner-Pammer, G. Wolf

Nebennierenerkrankungen mit Blutdruckproblemen

G. Finkenstedt

Störungen des Phosphathaushaltes

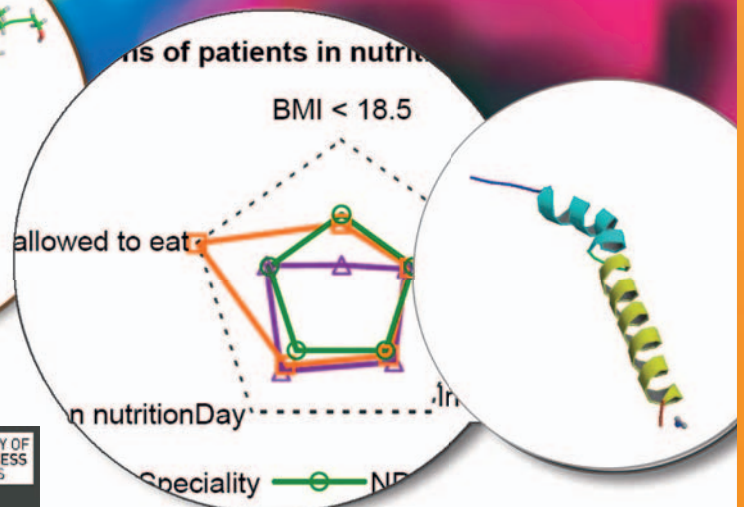
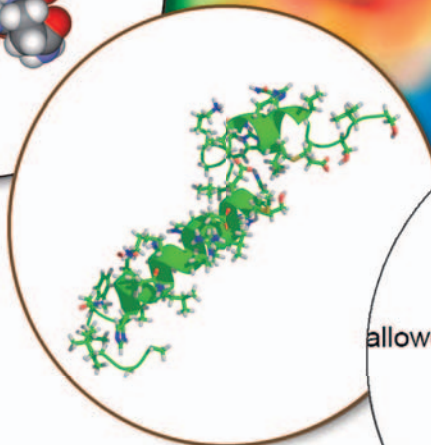
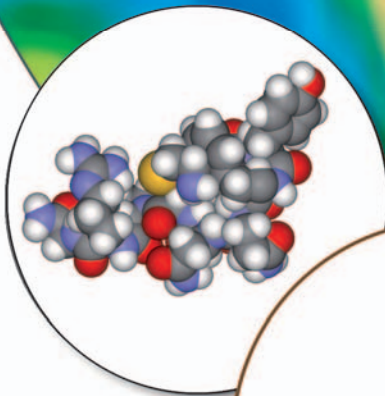
K. Lhotta

Malnutrition im Krankenhaus

K. Schindler, E. Pernicka

Hyponatriämie/Hypernatriämie

C. Schwarz, G. Lindner



Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



www.kup.at/klinendokrinologie

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 082037833 M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz; Preis: EUR 10,-

Typ-2-Diabetes

Patienten fühlen sich bei der intensivierten Insulintherapie oft überfordert.



Lösungen von Lilly Diabetes
geben Ihren Patienten Zuversicht!

- Das bestdokumentierte analoge Mahlzeiteninsulin¹
- HumaPen® Luxura™ - exakt und zuverlässig²
- Umfassendes Service für Typ-2-Diabetiker³

Humalog®

insulin lispro (rDNA origin) injection

Fachkurzinformation siehe Seite 10

ATDBT00101, Dezember 2010

¹ Medline Pubmed Review, Dezember 2010; Suchkriterien: Insulin lispro, Insulin aspart, Insulin glulisine

² Gebrauchsanleitung HumaPen® Luxura™; Stand 2009

³ z.B. *Conversation Map*™ - "Beginn einer Insulintherapie"

Lilly

Antworten, auf die es ankommt.

Inhalt

Editorial	5
A. Luger	
NEBENSCHILDDRÜSE	
Persistierender Hypoparathyroidismus	6
K. Amrein, A. Fahrleitner-Pammer, G. Wolf	
NEBENNIERE	
Nebennierenerkrankungen mit Blutdruckproblemen: Primärer Hyperaldosteronismus und Phäochromozytom	11
G. Finkenstedt	
ALLGEMEINES	
Störungen des Phosphathaushaltes	20
K. Lhotta	
Malnutrition im Krankenhaus: Die „nutritionDay“-Realität	24
K. Schindler, E. Pernicka	
Hyponatriämie/Hypernatriämie: Diagnose und Therapie basierend auf der Analyse von physiologischen Regulationsmechanismen	30
C. Schwarz, G. Lindner	
RUBRIKEN	
Ein Hormon stellt sich vor	
Corticotropin-Releasing Hormon	36
A. Luger	
Buchbesprechung	
Unter- und Mangelernährung: Klinik – moderne Therapiestrategien – Budgetrelevanz	40
K. Schindler	
News-Screen	41
Aktuelles	46
Für Sie gelesen	48
Pharma News	50
Impressum	10

Titelbildnachweise (v. l. n. r.):

1. Vasopressin. Aus: Wikipedia. Die freie Enzyklopädie. Gemeinfrei. **2.** Parathormon. Aus: Wikipedia. Die freie Enzyklopädie. Gemeinfrei. **3.** K. Schindler, E. Pernicka. Seite 26, Abbildung 3: Anteil der Patienten auf einer chirurgischen Station in den Risikokategorien (BMI < 18,5 kg/m², ungewollter Gewichtsverlust, weniger Essen in der Vorwoche und am nutritionDay, medizinisch nötige Nüchternheit im Vergleich zum Gesamtkollektiv des nutritionDay und zu chirurgischen Stationen [gesamt]) im Jahr 2009. Beispiel aus einem chirurgischen Benchmark-Bericht. © nutritionDay. Diese chirurgische Station (violett) hat im Vergleich zum chirurgischen Gesamtkollektiv des nutritionDays (orange) weniger Patienten mit niedrigem BMI und weniger Patienten, die nüchtern sein müssen. In Hinblick auf Nahrungsaufnahme vor und am nutritionDay entspricht die Station der chirurgischen Gesamtpopulation. **4.** Corticotropin-Releasing Hormon. Aus Wikipedia. Die freie Enzyklopädie. en.wikipedia.org. Public Domain.



Dieses Zeichen
weist Ihnen den Weg
zum HbA_{1c}-Zielwert

**Velmetia[®]**

Sitagliptin plus Metformin

Klinische Studien zeigten:

- **Starke und dauerhafte HbA_{1c}-Senkung^{1,2}**
- **Umfassende physiologische Wirkung** auf 3 Schlüsseldefekte des Typ-2-Diabetes
- **Hypoglykämien** auf Placeboniveau und **Gewichtsverlust** unter Sitagliptin 100 mg + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin³

Setzen Sie ein Zeichen gegen Typ-2-Diabetes!

Für Patienten mit Typ-2-Diabetes, wenn Diät und Bewegung plus Metformin oder Metformin und ein Sulfonylharnstoff den Blutzucker nicht ausreichend senken. Vor Verschreibung beachten Sie bitte die vollständige Fachinformation.

dunkelgelbe Box



Fachkurzinformation siehe Seite 37

 Ihr österreichischer Partner
im Diabetesmanagement

Kwizda
Pharma

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Ich freue mich, Ihnen wieder eine Ausgabe des *Journals für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel* mit einem breiten Spektrum von Beiträgen aus unserem Fachgebiet vorlegen zu können.

K. Amrein et al. behandeln im ersten Beitrag eine in den vergangenen Jahren deutlich seltener zu beobachtende endokrine Fehlfunktion, nämlich den Hypoparathyroidismus.

Daran anschließend beschreibt **G. Finkenstedt** Nebennierenerkrankungen, die einer Hypertonie zugrunde liegen können. Insbesondere der primäre Aldosteronismus, der bis vor wenigen Jahren als seltene Ursache einer Hypertonie klassifiziert wurde, ist aufgrund von zahlreichen Publikationen der vergangenen Jahre, die zeigen, dass er bei > 10 % von Patienten die Ursache der Hypertonie darstellt, nicht nur bei Endokrinologen ins Zentrum des Interesses gerückt.

K. Lhotta behandelt danach Störungen des Phosphathaushaltes, wobei insbesondere der Hypophosphatämie häufig zu wenig Beachtung beigemessen wird.

Einer zu wenig beachteten Problematik, nämlich der Malnutrition im Krankenhaus, widmet sich der Beitrag von **K. Schindler**. Neben der Erhebung des Ist-Zustandes am „Nutrition-Day“ werden auch Maßnahmen zur Verbesserung der ernährungsmedizinischen Versorgung im Krankenhaus vorgestellt.

Der Artikel von **C. Schwarz** und **G. Lindner** widmet sich der häufigsten Elektrolytstörung, der Hyponatriämie und auch der Hypernatriämie. Insbesondere die Hyponatriämie stellt gelegentlich eine differenzialdiagnostische Herausforderung dar. Die Grundprinzipien der zu dieser Elektrolytstörung führenden pathophysiologischen Vorgänge werden in dem Beitrag ebenso klar dargelegt wie die bei der Korrektur zu berücksichtigenden Kautelen.

Im News-Screen bespricht **R. Pichler** zwei rezente Arbeiten zum Stellenwert einer Selen-Therapie bei Morbus Hashimoto und endokriner Orbitopathie sowie einen Beitrag zum Stellenwert der monoklonalen Anti-CD20-Antikörper-Therapie bei endokriner Orbitopathie. **S. Höfler-Speckner** referiert für Sie neueste Daten zur Wachstumshormon- und Östrogen-Therapie bei Turner-Syndrom.

In der Rubrik „Ein Hormon stellt sich vor“ wird der physiologische und pathophysiologische Stellenwert von Corticotropin-Releasing Hormon beleuchtet und über die mögliche Anwendung von Antagonisten dieses Hormons bzw. dessen Rezeptors bei der Behandlung von Depression und Angstzuständen berichtet.

Ich hoffe, dass auch in der vorliegenden Ausgabe unseres Journals für Sie Interessantes zu finden ist und verbleibe mit den besten Wünschen

Ihr



Anton Luger



Univ.-Prof. Dr. Anton Luger

Herausgeber/Chefredaktion:

H. Dobnig, Graz
A. Luger, Wien

Wissenschaftlicher Beirat:

A. Fahrleitner-Pammer, Graz
A. Giuliani, Graz
G. Häusler, Wien

A. Jungwirth, Salzburg
E. Knosp, Wien
M. Krebs, Wien

P. Mikosch, Klagenfurt
S. Schwarz, Innsbruck
G. Wolf, Graz

Persistierender Hypoparathyroidismus

K. Amrein¹, A. Fahrleitner-Pammer¹, G. Wolf²

Kurzfassung: Der Hypoparathyroidismus zählt zu den selteneren endokrinologischen Krankheitsbildern und wird am häufigsten postoperativ nach Halsoperationen, wie Thyroidektomie, Parathyroidektomie oder „neck dissection“, beobachtet. Klinisch steht die daraus resultierende Hypokalzämie im Vordergrund, die neben harmlosen Symptomen wie Parästhesien auch schwerwiegende Manifestationen mit generalisierten Krampfanfällen und Laryngospasmen verursachen kann. Wichtig ist eine Identifikation und adäquate Aufklärung der Betroffenen. Die Therapie ist derzeit lediglich symptomatisch und

beinhaltet eine ausreichende Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung. Vielversprechende Ergebnisse mit Teriparatid (1-34-Parathormon) und intaktem Parathormon (1-84) stammen lediglich aus kleinen Studien.

Schlüsselwörter: Hypokalzämie, Hypoparathyroidismus, Parathormon, Hyperphosphatämie

Abstract: Persistent Hypoparathyroidism. Hypoparathyroidism is a rare endocrine disease and very often a complication of neck or thyroid surgery. Symptoms are caused by hypocalcemia

and may range from paraesthesia to seizures and laryngospasm. It is important to identify and inform patients appropriately. Therapy is purely symptomatic and aims to alleviate symptoms by calcium and vitamin D or vitamin D analogs. Small trials have studied the effect of teriparatide (1-34 PTH) and intact parathyroid hormone and shown promising results. **J Klin Endokrinol Stoffw 2011; 4 (4): 6–8.**

Key words: hypocalcemia, hypoparathyroidism, parathyroid hormone, hyperphosphatemia

■ Einleitung

In einer der letzten Ausgaben wurde von Dr. Beatrice Kern sehr schön und übersichtlich die Bedeutung der unmittelbar postoperativen Hypokalzämie bei Hypoparathyroidismus beleuchtet [1]. Wir möchten in unserem Artikel einen Überblick über den permanenten Hypoparathyroidismus geben. Die häufigste Ätiologie ist der postoperative persistierende Hypoparathyroidismus. Dieser tritt bei ca. 2 % aller Patienten nach Thyroidektomie auf [2–4] und wird teilweise auch erst in Belastungssituationen wie körperlicher Aktivität, Krankheit oder Schwangerschaft oder auch erst Jahre nach der Operation klinisch manifest. Die Nebenschilddrüsen können akzidentell entfernt oder die Vaskularisation zerstört werden, die intraoperative Identifikation und Sichtschonung der Nebenschilddrüsen ist daher ein absolutes Erfordernis bei jeder Schilddrüsenoperation. Bei inzidenteller Entfernung der Epithelkörperchen muss eine Autotransplantation erfolgen. Die intraoperative Parathormon-Messung kann allenfalls einen postoperativen Funktionsverlust vorhersagen und damit frühzeitig eine Substitutionstherapie veranlassen, bevor der Patient klinische Symptome erfährt [1].

Seltene Ursachen eines persistierenden Hypoparathyroidismus inkludieren familiäre und idiopathische Formen sowie sekundäre Endokrinopathien z. B. im Rahmen einer Hämochromatose oder Häm siderose bei chronischer Transfusionsbedürftigkeit. Auch bei Mutationen im AIRE-Gen („autoimmune regulatory gene“) bei autosomal rezessivem, autoimmunem polyglandulärem Syndrom Typ 1 kann ein Hypoparathyroidismus auftreten (Tab. 1). Das DiGeorge-Syndrom ist häufig mit anderen kongenitalen Abnormitäten assoziiert, die mit CATCH 22 („cardiac defect, abnormal facies, thymic hypo-

plasia, cleft palate, hypocalcemia“ und 22q11-Deletion) abgekürzt werden.

Parathormon (PTH) ist der stärkste und effektivste Regulator des Kalziumhaushalts. Eine akute Hypokalzämie, wie etwa iatrogen bei einer Blutspende durch Aphereseverfahren (Plasma- oder Thrombozytenspende), führt zu einer raschen reversiblen PTH-Erhöhung, um das Serum-Kalzium in einem engen Bereich zu halten [5].

PTH ist ein Polypeptid, das aus 84 Aminosäuren besteht und in vivo eine Halbwertszeit von wenigen Minuten hat. Therapeutisch wird sowohl Parathormon als auch das rekombinante 1-34-Parathormon in der Osteoporosetherapie angewendet.

In Österreich werden jährlich kumulativ etwa 8000 Operationen im Kopf-Hals-Bereich durchgeführt, die zu einer Gefährdung der Nebenschilddrüsen führen können. Damit lässt sich eine jährliche Rate von österreichweit etwa 160 Fällen mit klinisch relevantem Hypoparathyroidismus errechnen. In der Chirurgie der Schilddrüse, abhängig von der Diagnose und dem gewählten Resektionsausmaß, kommt es nahezu regelhaft zu einem Absinken des Serum-Kalzium-Wertes gegenüber dem präoperativen Ausgangswert. Dies ist in den allermeisten Fällen nach 48–72 h wieder völlig re kompensiert. Nur in 0,5–2,5 %, je nach operativer Radikalität, kann dies in einer länger dauernden bis permanenten Symptomatik resultieren. Eine transiente Hypokalzämie hingegen tritt sehr häufig auf [6].

Durch die Festlegung der Identifikation („Sichtschonung“) und gegebenenfalls Autotransplantation der Nebenschilddrüsen in den „Chirurgischen Leitlinien“ geht diese Rate kontinuierlich zurück.

■ Diagnostik und Symptomatik

Die Diagnose eines permanenten Hypoparathyroidismus ist einfach, wenn daran gedacht wird und die klassische Labor-konstellation eines erniedrigten Parathormon- und Kalziumspiegels sowie ein erhöhtes Phosphat im Serum vorliegt. Durch die fehlende PTH-Wirkung, insbesondere an Darm und Niere, kommt es zu einer chronischen Hypokalzämie. Diese ist ei-

Eingelangt am 25. Februar 2011; angenommen nach Revision am 8. September 2011

Aus der ¹Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin und ²Klinischen Abteilung für Allgemeinchirurgie und Endokrinchirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Dr. med. Karin Amrein, MAS, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: karin.amrein@medunigraz.at

nerseits durch die reduzierte intestinale Kalziumabsorption im Rahmen der verminderten renalen 1,25(OH)₂D-Produktion, andererseits durch den erhöhten renalen Kalziumverlust bei fehlender PTH-Wirkung bedingt, da PTH eine potente antikalziurische Wirkung hat [7]. Üblicherweise ist aufgrund der reduzierten renalen Phosphat-Clearance auch das Serumphosphat erhöht [8, 9].

Die klassischen Symptome der Hypokalzämie sind neuromuskuläre Irritabilität, z. B. Parästhesien perioral und in den Extremitäten, bzw. spontane oder latente Tetanie. Diagnostisch kann durch Beklopfen des Nervus facialis oft eine ipsilaterale Kontraktion der Gesichtsmuskulatur ausgelöst werden (Chvostek-Zeichen) und durch Aufpumpen einer Blutdruckmanschette für 3 Minuten kann ein Karpalspasmus beobachtet werden (Trousseau-Zeichen). Im EKG wird in erster Linie eine verlängerte QT-Zeit als Folge der Hypokalzämie beobachtet, es kann aber auch zu ventrikulären Arrhythmien kommen. Selten wurden sogar Fälle von Herzinsuffizienz beschrieben.

Akut kann es bei einer schweren Hypokalzämie oder raschem Abfall des Serum-Kalziums zu ernststen Komplikationen, wie Grand-mal-Anfällen, Broncho- oder Laryngospasmus, kommen.

Ein langjähriger Hypoparathyroidismus kann zu Kalzifikationen in verschiedenen Organen, insbesondere in Gehirn, Nieren und Linsen, führen. Insgesamt scheint das Fehlen von Parathormon nicht nur zu einer schwierig titrierbaren, unphysiologischen Kalzium-/Phosphat-Homöostase [7], sondern auch zu einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität inklusive psychischer Alterationen zu führen [10]. Einige Studien haben eine erhöhte Knochendichte bei Patienten mit persistierendem Hypoparathyroidismus zeigen können [11–13], wenige haben Daten zum Verlauf der Knochendichte publiziert [13–15]. Daten zur Frakturhäufigkeit liegen nicht vor.

■ Therapie

Chronischer Hypoparathyroidismus

Die Standardtherapie bei chronischem Hypoparathyroidismus versucht eine (sehr schwierige) Balance zwischen der intestinalen Kalziumabsorption und dem unvermeidbaren renalen Kalziumverlust herzustellen. Sie besteht derzeit aus peroralen Kalziumpräparaten sowie aktivem Vitamin D, z. B. Calcitriol. Es wird in Dosen von 0,5–3,0 µg täglich empfohlen. Dihydrotachysterol-Tropfen sind schwieriger zu titrieren und nicht mehr erhältlich. Therapieziel ist in erster Linie die weitgehende Symptombefreiung bei möglichst geringer Kalziumdosis. Eine Normokalzämie soll nicht angestrebt werden, da es zu erhöhter renaler Kalziumausscheidung und Nephrokalzinose, im schlimmsten Fall sogar mit chronischem Nierenversagen kommen kann [15, 16]. Thiaziddiuretika wirken antikalziuretisch durch die Erhöhung der Kalziumrückresorption am distalen Tubulus und werden daher häufig in der Therapie eingesetzt. Als klinische Möglichkeit der Therapiekontrolle kann das Trousseau-Zeichen herangezogen werden, laborchemisch empfehlen sich neben Serum-Kalzium auch regelmäßige Kontrollen der 24-Stunden-Harnkalzium-Ausscheidung. Perorales Kalziumkarbonat ist die am häufigsten angewendete Medikation (meist 1–3 g täglich), die allerdings auf Magensäure für

Tabelle 1: Ursachen für einen permanenten Hypoparathyroidismus

Postoperativ	Nach Thyroidektomie, Parathyroidektomie, „neck dissection“ usw.
Kongenital	DiGeorge-Syndrom, autoimmunes polyglanduläres Syndrom Typ I, PTH-Genmutationen
Infiltrativ	Hämochromatose oder -siderose, Morbus Wilson, Metastasen
Funktionell	Hypomagnesiämie, respiratorische Alkalose, aktivierende Mutationen des „Calcium-Sensing Receptor“
Selten	Idiopathisch, nach Radiojodtherapie

eine optimale Resorption angewiesen ist (Cave: Protonenpumpenhemmer!). Wenn gleichzeitig Protonenpumpenhemmer eingenommen werden müssen, ist Kalziumcitrat vorzuziehen. Patienten sollen ihre Kalziummedikation daher aufgeteilt (nicht > 1000 mg auf einmal) einnehmen und am besten saure Getränke dazu trinken. Auch ein suffizienter 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel (> 20–30 ng/ml) ist wichtig und sollte bei Bedarf ersetzt werden.

Akute schwere Hypokalzämie

Bei akuter schwerer Hypokalzämie ist eine rasche intravenöse Kalziumsubstitution (etwa 100 mg elementares Kalzium über ca. 10 Minuten) unter EKG-Überwachung angezeigt. Die erste Gabe sollte in einer Kurzinfusion (niemals als Bolus!) gegeben werden, bei Bedarf sollte eine weitere Substitution (bis 100 mg/Stunde) erfolgen. Die Kalziumwerte im Blut müssen engmaschig kontrolliert werden, bis die Tetanie nachlässt. Eine der erhältlichen Kalziumampullen in Österreich sind beispielsweise Kalzium 10 % „Fresenius“-Ampullen, die in 10 ml 1 g Kalziumgluconat (entsprechend ca. 90 mg elementarem Kalzium) enthalten.

■ Offene Fragen und Ausblick

Der permanente Hypoparathyroidismus ist vermutlich die letzte Endokrinopathie, die üblicherweise nicht mit dem fehlenden Hormon behandelt wird. Einige Studien mit geringer Fallzahl haben eine Therapie mit Teriparatid (1-34-Parathormon) und intaktem Parathormon (1-84-Parathormon) evaluiert und vielversprechende Ergebnisse gezeigt [15–18], derzeit ist eine Zulassung in dieser Indikation jedoch nicht gegeben. Zudem könnten Complianceprobleme aufgrund der nötigen subkutanen Anwendung (Peptidstruktur) und des 12–24-stündlichen Verabreichungsintervalls auftreten. Dennoch wäre PTH in Analogie zu Kortison bei Morbus Addison oder Thyroxin bei Hypothyroidismus die physiologische Therapie und zudem in der Lage, die Hyperkalziurie und damit das Risiko für Nephrolithiasis/-kalzinose zu reduzieren. Erwähnenswert ist zudem, dass sich andere Formen der Applikation von Teriparatid (wie die transdermale) in Entwicklung befinden [19, 20]. Mit der aktuellen Standardtherapie ist ein Gleichgewicht schwierig zu erreichen, insbesondere wenn sich Ernährung, Medikation (Thiazide, Protonenpumpenhemmer!) oder Hydrierungszustand ändern.

Inwiefern die teils zu beobachtenden Kalzifikationen in verschiedenen Organen insbesondere in den Basalganglien, Nieren (Nephrolithiasis) und Linsen (Katarakt) zu einer klinischen

Symptomatik führen, ist weitgehend unklar. Einzelne Fallberichte beschreiben extrapyramidale Symptome bei langjährigem Hypoparathyroidismus [21–23], derzeit fehlen aber prospektive Studien.

Offen ist zudem, ob die höhere Knochendichte, aber vermutlich veränderte Mikroarchitektur bei Patienten mit chronischem Hypoparathyroidismus tatsächlich mit einem protektiven Effekt einhergeht oder durch den niedrigen Knochenumbau die Strukturqualität reduziert ist und vielleicht sogar zu höherer Frakturhäufigkeit führt.

Die Inzidenz von Nierensteinen, Nephrokalzinose und Niereninsuffizienz ist bei Patienten mit Hypoparathyroidismus erhöht, insbesondere durch die bei „zu viel“ Kalzium auftretende Hyperkalziurie [15, 16].

Zusammenfassend können wir festhalten, dass die Symptomatik einer chronischen Hypokalzämie für Patienten oft sehr einschränkend für ihre Lebensqualität ist und eine gute Schulung sowie eigenständige Adaptierung der Medikation je nach Situation – in Analogie zu Patienten mit Morbus Addison – sinnvoll ist. Daten zu Langzeitfolgen der Organverkalkungen und des alterierten Knochenumbaus fehlen. Ob sich alternative Behandlungsmöglichkeiten wie z. B. Teriparatid/Parathormon durchsetzen werden, wird sich in den nächsten Jahren hoffentlich zeigen.

■ Relevanz für die Praxis

Ein permanenter Hypoparathyroidismus ist am häufigsten iatrogen durch direkte oder indirekte Schädigung während operativer Eingriffe im Halsbereich verursacht. Leitsymptome der Hypokalzämie sind neuromuskuläre Irritabilität, z. B. Parästhesien perioral und in den Extremitäten, spontane oder latente Tetanie bis hin zu Krampfanfällen und Laryngospasmus. Die Therapie ist rein symptomatisch (Kalzium, Calcitriol peroral) und umfasst eine gute Information der Betroffenen. Die Dosis der Kalziumsubstitution orientiert sich an der Symptomatik, nicht an Laborwerten. Derzeit gibt es nur wenige Daten zu Langzeitfolgen, in näherer Zukunft könnten Teriparatid oder Parathormon eine Rolle bei der Behandlung des chronischen Hypoparathyroidismus spielen.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Danksagung

Wir bedanken uns bei Frau OA Dr. Helga Warnkross und Univ.-Prof. Dr. G. Finkenstedt für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Dr. med. Karin Amrein, MAS

1996–2001 Medizinstudium in Graz und Cagliari. Facharztausbildung in Sursee, Bern und Graz; 2007 Fachärztin für Innere Medizin. 2011 Zusatzfach Internistische Intensivmedizin. Derzeit Spezialfacharztausbildung Endokrinologie und Stoffwechsel.



Literatur:

- Kern B, Peters T. Hypokalzämie nach totaler Thyreoidektomie: Welche Patienten sind gefährdet? J Klin Endocrinol Stoffw 2010; 3: 32–5.
- Asari R, Passler C, Kaczirek K, et al. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. Arch Surg 2008; 143: 132–7.
- Thomusch O, Machens A, Sekulla C, et al. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. Surgery 2003; 133: 180–5.
- Rosato L, Avenia N, Bernante P, et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. World J Surg 2004; 28: 271–6.
- Amrein K, Katschnig C, Sipurzynski S, et al. Apheresis affects bone and mineral metabolism. Bone 2010; 46: 789–95.
- Braun E, Wolf G, Dolcet C. Postoperative hypocalcemia in thyroid surgery is a regular finding. Abstract: 29th Annual Meeting of the German Association of Endocrine Surgeons, Osnabrück, November 11–13, 2010.
- Horwitz MJ, Stewart AF. Hypoparathyroidism: is it time for replacement therapy? J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3307–9.
- Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. N Engl J Med 2008; 359: 391–403.
- Walker Harris V, De Beur SJ. Postoperative hypoparathyroidism: medical and surgical therapeutic options. Thyroid 2009; 19: 967–73.
- Arlt W, Fremerey C, Callies F, et al. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. Eur J Endocrinol 2002; 146: 215–22.
- Chan FK, Tiu SC, Choi KL, et al. Increased bone mineral density in patients with chronic hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3155–9.
- Chen Q, Kaji H, Lu MF, et al. Effects of an excess and a deficiency of endogenous parathyroid hormone on volumetric bone mineral density and bone geometry determined by peripheral quantitative computed tomography in female subjects. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4655–8.
- Duan Y, De Luca V, Seeman E. Parathyroid hormone deficiency and excess: similar effects on trabecular bone but differing effects on cortical bone. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 718–22.
- Fujiyama K, Kiriya T, Ito M, et al. Attenuation of postmenopausal high turnover bone loss in patients with hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 2135–8.
- Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4214–20.
- Winer KK, Sinaii N, Peterson D, et al. Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone (1-34) therapy in children with hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3389–95.
- Winer KK, Sinaii N, Reynolds J, et al. Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 2680–8.
- Rubin MR, Sliney J Jr, McMahon DJ, et al. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone. Osteoporos Int 2010; 21: 1927–34.
- Cosman F, Lane NE, Bolognese MA, et al. Effect of transdermal teriparatide administration on bone mineral density in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 151–8.
- Daddona PE, Matriano JA, Mandema J, et al. Parathyroid hormone (1-34)-coated micro-needle patch system: clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics for treatment of osteoporosis. Pharm Res 2011; 28: 159–65.
- Siddiqui A. Extensive basal ganglia calcification related to hypoparathyroidism in a young woman. Am J Med Sci 2011; 341: 66.
- Mamdani N, Repp AL, Seyoum B, et al. Idiopathic hypoparathyroidism presenting with severe hypocalcemia and asymptomatic basal ganglia calcification followed by acute intracerebral bleed. Endocr Pract 2007; 13: 487–92.
- Kartin P, Zupcev M, Pogacnik T, et al. Calcification of basal ganglia, postoperative hypoparathyroidism and extrapyramidal, cerebellar, pyramidal motor manifestations. J Neurol 1982; 227: 171–6.

Sandostatin® Sandostatin® LAR®

NOV-PH/108/3493



STRENGTH, BUILT ON EVIDENCE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Humalog 100 E/ml, Injektionslösung in Durchstechflasche [Patrone/ KwikPen]. Humalog (Mix25) {Mix50} 100 E/ml, Injektionssuspension in [Patrone/KwikPen]. **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** 2.1 Allgemeine Beschreibung: Humalog (Mix25) {Mix50} ist eine sterile, klare, farblose, wässrige Lösung (weiße, sterile Suspension) (weiße, sterile Suspension). 2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml enthält 100 U (äquivalent zu 3,5 mg) Insulin lispro (über rekombinante DNA hergestellt aus E. coli). Jedes Behältnis enthält 10 ml äquivalent zu 1000 U Insulin lispro. [Jedes Behältnis enthält 3 ml äquivalent zu 300 U Insulin lispro.] (Humalog Mix25 besteht zu 25 % aus einer Insulin lispro Lösung und zu 75 % aus einer Insulin lispro Protaminsuspension.) {Humalog Mix50 besteht zu 50 % aus einer Insulin lispro Lösung und zu 50 % aus einer Insulin lispro Protaminsuspension.} Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. Humalog ist ebenfalls angezeigt bei der Ersteinstellung des Diabetes mellitus. Humalog (Mix25) {Mix50} ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Humalog: Humaninsulin-Analogen mit raschem Wirkungseintritt, ATC Code A10A B04. Humalog (Mix25) {Mix50} ist eine vorgefertigte Suspension aus Insulin lispro (rasch wirkendes Humaninsulin Analogon) und Insulin lispro Protamin Suspension (intermediär wirkendes Humaninsulin Analogon). ATC Code: A10A D04. **4.3 Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Insulin lispro oder einen sonstigen Bestandteil. Hypoglykämie. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** Humalog: m-Cresol (3,15 mg/ml), Glycerol, Natriummonohydrogenphosphat 7 H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Salzsäure und Natriumhydroxid können für die Einstellung des pH auf 7,0 bis 7,8 eingesetzt werden. Humalog (Mix25) {Mix50}: Protaminsulfat, m-Cresol ([1,76 mg/ml]), {[2,20 mg/ml]}, Phenol ([0,80 mg/ml]), {[1,00 mg/ml]}, Glycerol, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Salzsäure und Natriumhydroxid können für die Einstellung des pH auf 7,0 bis 7,8 eingesetzt werden. **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Niederlande. Rezept-, apothekenpflichtig. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen. Stand: April 2011 

Sevikar® HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten. Sevika® HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten. Sevika® HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten. Sevika® HCT 40 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten. Sevika® HCT 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Sevika® HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika® HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika® HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika® HCT 40 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid. Sevika® HCT 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: vorverkleisterte Maisstärke, silifizierter mikrokristalline Cellulose (mikrokristalline Cellulose, hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid gelb (E 172), Eisen(III)-oxid rot (E 172) (nur in 20 mg /5 mg /12,5 mg, 40 mg /10 mg /12,5 mg, 40 mg /10 mg /25 mg Filmtabletten), Eisen(II, III)-oxid schwarz (E 172) (nur in 20 mg /5 mg /12,5 mg Filmtabletten). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essenziellen Hypertonie. Sevika® HCT ist indiziert zur Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Kombination von Olmesartanmedoxomil, Amlodipin und Hydrochlorothiazid, eingenommen in Form einer Zweierkombination (Olmesartanmedoxomil und Amlodipin oder Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid) und eines Monopräparates (Hydrochlorothiazid oder Amlodipin), ausreichend kontrolliert wird. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridinderivate oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (da Hydrochlorothiazid ein Sulfonamid-Derivat ist) oder gegen einen der sonstigen Bestandteile; stark eingeschränkte Nierenfunktion; therapieresistente Hypokaliämie, Hyperkalzämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie. Stark eingeschränkte Leberfunktion, Cholestase und Gallenwegsobstruktionen; zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon. Sevika HCT ist, aufgrund des enthaltenen Amlodipins, auch kontraindiziert bei Patienten mit: Schock (inklusive kardiogenem Schock), schwerer Hypotonie, linksventrikulärer Abflussbehinderung (z. B. hochgradige Aortenstenose), hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten; Calciumkanalblocker und Diuretika. **ATC-Code:** C09DX03. **Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Austria GmbH, 1160 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation (z.B.: Austria Codex) zu entnehmen. Stand der Information:** Dezember 2010.

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig
Klinische Abteilung für Endokrinologie
und Nuklearmedizin
Medizinische Universität Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
Tel. 0316/385-80252,
Fax 0316/385-3428
E-Mail: harald.dobnig@medunigraz.at

Univ.-Prof. Dr. Anton Luger

Klinische Abteilung für Endokrinologie
und Stoffwechsel,
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
Tel. 01/40400-4310
E-Mail: anton.luger@meduniwien.ac.at

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft,
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/61258-10
Internet: www.kup.at/klinendokrinologie

Lektorat:

Krause & Pachernegg GmbH
Mag. I. Schinnerl

Layout:

Druckservice Angelika Duchkowitsch GmbH
A-1130 Wien, Schließmanngasse 18/1

Druck:

Edelbacher Druck Ges.m.b.H.
A-1180 Wien, Eduardgasse 6–8
Verlagspostamt: A-3002 Purkersdorf

Erscheinungsort:

A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise:

4x im Jahr.

Abonnement: EUR 40,-/Jahr, im Ausland zu-
züglich Porto- und Auslandsüberweisungsspesen
Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur Information
und Weiterbildung, Veröffentlichung von wissenschaftlichen
Originalarbeiten sowie einschlägigen Berichten aus dem
In- und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Ver-
öffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte,
insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung
zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe photomechanischer
oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr
enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind

urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht aus-
drücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf
der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies
gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen,
Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung
und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die
Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fern-
sehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem
Wege bleiben vorbehalten. Die Wiedergabe von Gebrauch-
namen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser
Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung
nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der
Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu
betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden
dürfen. Für Angaben über Dosierungshinweise und Appli-
kationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernom-
men werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen
Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen
auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Alle namentlich
gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die
Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit
in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers.
Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert
eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der
Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel
die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils
weibliche und männliche Personen gemeint.

Nebennierenerkrankungen mit Blutdruckproblemen: Primärer Hyperaldosteronismus und Phäochromozytom

G. Finkenstedt

Kurzfassung: Zwei Überfunktionszustände der Nebennieren, die mit meist hypertonen Blutdruckveränderungen einhergehen, sind der primäre Hyperaldosteronismus und das Phäochromozytom. Die Erfassung dieser Ursachen einer endokrinen Hypertonie ist wichtig, da sie einer spezifischen, meist operativen Therapie bedürfen und sich die Prognose dadurch wesentlich verbessert. In der folgenden Übersicht werden die Klinik und die wichtigsten diagnostischen und therapeutischen Grundsätze unter Einbeziehung von internationalen Richtlinien dargestellt.

Schlüsselwörter: endokrine Hypertonie, Screening, adrenaler Tumor, adrenale Hyperplasie, Aldosteron-Renin-Ratio, Metanephrine, Katecholamine

Abstract: Adrenal Disorders Causing Blood Pressure Problems: Primary Aldosteronism and Pheochromocytoma. The hyperfunction of the adrenal cortex with overproduction of aldosterone and of the adrenal medulla with excess of catecholamines leads to mostly hypertensive disorders of blood pressure. It is essential to detect

these causes of endocrine hypertension because they require a specific, often surgical therapy which improves prognosis. The following review highlights the essential clinical findings and the diagnostic and therapeutic principles according to international guidelines. **J Klin Endokrinol Stoffw 2011; 4 (4): 11–18.**

Key words: endocrine hypertension, screening, adrenal tumor, adrenal hyperplasia, aldosterone renin ratio, metanephries, catecholamines

■ Primärer Hyperaldosteronismus

Dieser kurzen Übersicht liegen die Guidelines zum primären Hyperaldosteronismus zugrunde, die die „Endocrine Society“ der USA unter europäischer Mitwirkung im September 2008 im *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* publiziert hat [1].

Definition und Häufigkeit

Unter primärem Hyperaldosteronismus (PHA) versteht man eine teilautonome Übersekretion von Aldosteron aus den Nebennieren, die durch Kochsalzbelastung nicht supprimierbar ist. Diese Übersekretion führt zu arterieller Hypertonie, Natriumretention und Kaliumverlust und zu kardiovaskulären Schädigungen. Mit einer Prävalenz von 11,2 % in einem unselektierten Krankengut von Hypertonikern stellt der PHA eine häufigere Ursache der Hypertonie dar als bisher angenommen [2].

Ätiologie

- Das aldosteronproduzierende Adenom (APA, auch Conn-Syndrom genannt) macht ca. 30–60 % der Fälle von PHA aus. In der großen PAPY-Studie waren es 62,5 %, wenn man die Fälle berücksichtigt, bei denen ein adrenales Venensampling (AVS) zur Diagnosesicherung durchgeführt wurde [2]. Die Aldosteronproduktion ist einseitig. Das APA ist ACTH-responsiv und unterliegt damit dem zirkadianen Rhythmus. Die Adenome sind häufiger linksseitig zu finden und meist 0,5–2 cm im Durchmesser.
- Der idiopathische Hyperaldosteronismus (IHA) bei bilateraler Hyperplasie findet sich in 35–65 % der Fälle und in 37,5 %

bei Diagnose mittels AVS [2]. Die Aldosteronsekretion ist beidseitig und Angiotensin-responsiv.

- Die primär unilaterale Hyperplasie (PAH) ist mit einer Prävalenz von < 2 % selten und ACTH-responsiv.
- Das Aldosteron-produzierende adrenokortikale Karzinom ist mit 1 % ebenfalls selten.
- Der familiäre Hyperaldosteronismus ist mit < 2 % selten. Derzeit kennt man 3 Typen:
 - Typ I: Glukokortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus (GRA), entsteht durch ein Crossing-over von CYP11B1 und CYP11B2 auf Chromosom 8, wodurch die Aldosteronsynthese unter ACTH-Kontrolle kommt.
 - Typ II: familiäres(r) APA oder IHA.
 - Typ III: paradoxer Aldosteronanstieg nach Dexamethason. Die Gendefekte bei Typ II und III sind noch nicht klar definiert.

Klinik

Im Vordergrund steht die arterielle Hypertonie, die mäßig- bis schwergradig ist. Die Ausprägung ist bei APA stärker als bei IHA, das trifft auch auf die Hypokaliämie zu. Die Hypokaliämie ist nicht obligat, so waren in einer griechischen Studie nur 45,6 % von 182 Patienten mit PHA hypokaliämisch [3]. Das Serum-Natrium pendelt um den obersten Normbereich. Es tritt in aller Regel keine Ödembildung auf, was durch eine erhöhte Diurese bei gesteigerter ANP-Bildung und Druck-Natriurese zu erklären sein dürfte. Die Patienten klagen oft über Polyurie und -dipsie, die glomeruläre Filtrationsrate ist erhöht. Es können Muskelschmerzen und -krämpfe auftreten bis hin zur Myopathie und es sind Fälle von Rhabdomyolyse beschrieben. Das Risiko für kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse ist im Vergleich zu essenziellen Hypertonikern erhöht und es findet sich auch eine erhöhte Inzidenz von metabolischem Syndrom und Glukosetoleranzstörung bis hin zum Diabetes mellitus Typ 2 (DM2).

Eingelangt am 10. Jänner 2011; angenommen am 18. März 2011; Pre-Publishing Online am 26. Juli 2011

Korrespondenzadresse: Ass.-Prof. Dr. med. Gerd Finkenstedt, A-6091 Götzers, Olympiastraße 1; E-Mail: gerd.finkenstedt@aon.at

Tabelle 1: Empfehlungen zum PHA-Screening. Mod. nach [1, 7].

- Mäßige/schwere Hypertonie
 - Grad 2 (RR 160–179/100–110 mmHg)
 - Grad 3 (RR > 180/110 mmHg)
- Resistente Hypertonie (RR > 140/90 mmHg trotz Dreier-Kombinationstherapie inklusive Diuretikum)
- Hypertonie mit spontaner oder diuretikainduzierter Hypokaliämie
- Hypertonie in jungen Jahren und/oder Apoplexie < 50 Jahre
- Hypertonie bei adrenalem Inzidentalom
- Hypertone erstgradige Angehörige von Patienten mit PHA
- Metabolisches Syndrom

Screening wann?

Wegen der hohen Prävalenz des PHA ist ein Screening bei Hypertonikern zu empfehlen, allerdings nach den Guidelines der „Endocrine Society“ nicht bei allen, sondern bei denen, die ein erhöhtes Risiko für einen PHA aufweisen (Tab. 1).

Screening wie?

Als Screening wird die Bestimmung der Aldosteron-Renin-Ratio (ARR) empfohlen. Mit dieser Methode hat die Erkennung des PHA weltweit 5–15-fach zugenommen [4]. Es werden dazu Aldosteron und Renin (Aktivität oder Konzentration) gemessen. Die Blutabnahme soll am frühen Vormittag am nüchternen sitzenden Patienten durchgeführt werden. Es soll keine Kochsalzbeschränkung in der Diät geben, das Serum-Kalium soll im Normbereich liegen und Spironolacton/Eplerenon, kaliumsparende und Schleifendiuretika sollten 4 Wochen vorher abgesetzt worden sein. Die EDTA-Blutproben zur Bestimmung von Renin sollen wegen der Kryoaktivierung von Prorenin zu aktivem Renin zunächst bei Raumtemperatur gelagert werden. Dauert der Transport in das Labor länger als eine Stunde (zur Messung der Reninaktivität) bzw. länger als 4 Stunden (zur Messung der Reninkonzentration), sollen die Proben ungekühlt abzentrifugiert und das Plasma bei –20 °C tiefgefroren und am besten auf Trockeneis versendet werden.

Bewertung

Eine Aldosteron-Reninaktivität-Ratio von > 30 (20–40, abhängig von der Methodik) in ng/dl:ng/ml/h wird als Ver-

dacht auf PHA gewertet. Eine gleichzeitige Aldosteronkonzentration > 15 ng/dl ist nicht erforderlich, da in bis zu 43 % der nachgewiesenen PHA Aldosteronwerte von < 16 ng/dl gemessen wurden [5].

Wird die Reninkonzentration direkt gemessen, so entspricht der Cut-off der Ratio > 57 (38–77) in ng/l:ng/l. Zu beachten ist, dass orale Kontrazeptiva und eine HRT die Reninkonzentration senken und damit eine erhöhte ARR bewirken, wenn Renin direkt gemessen wird.

Bei niedriger ARR ist ein PHA weitgehend ausgeschlossen, bei erhöhter ARR ist ein Bestätigungstest zur Diagnosesicherung erforderlich. Wenn der Befund nicht schlüssig ist, soll die ARR-Bestimmung nach 2 Wochen Pause von interferierenden Medikamenten (Betablocker, zentrale α_2 -Agonisten, nicht-steroidale Antirheumatika [NSAR], ACE-Hemmer, ATII-Blocker, Reninhemmer, Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridintyp) wiederholt werden. Erlaubt sind dann z. B. Verapamil, Prazosin, Doxazosin, Terazosin, Hydralazin.

Diagnosesicherung mittels Bestätigungstest

Wie immer in der Endokrinologie kommt die biochemische/hormonelle Diagnose vor der Bildgebung. Der definitive Nachweis des PHA erfolgt mittels eines Aldosteron-Suppressionstests. Voraussetzung dafür ist wiederum Normokaliämie, 6 Wochen Pause von Spironolacton/Eplerenon, hoch dosierten kaliumsparenden und Schleifendiuretika und 2 Wochen Pause von Betablockern, zentralen α_2 -Agonisten, NSAR, ACE-Hemmern, ATII-Blockern, Reninhemmern, Kalziumkanalblockern vom Dihydropyridintyp; erlaubt sind Verapamil, Prazosin, Doxazosin, Terazosin und Hydralazin. Wenn ein sehr schwerer Bluthochdruck besteht, muss diese Vorbereitung unter Umständen stationär erfolgen.

Die 4 gebräuchlichsten Tests sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Wir bevorzugen, wie auch viele andere, den NaCl-Infusionstest, mit dem wir gute Erfahrungen haben. Ein Aldosteronwert 4 Stunden nach NaCl-Infusion von > 10 ng/dl beweist den PHA, ein Wert < 5 ng/dl schließt ihn aus, dazwischen liegt die Grauzone.

Tabelle 2: Vergleich der Neuroimaging-Verfahren nach verschiedenen Gütekriterien

Test	Prinzip	Durchführung	Wertung	Kommentar
Fludrokortison-Belastungstest (besser stationär)	Volumenexpansion durch exogenes Mineralokortikoid + NaCl, Suppression von Renin und Aldosteron	4x 0,1 mg (alle 6 h) Astonin H® tgl. über 4 Tage + KCl + 3x 1 g NaCl BA am Tag 4 sitzend um 10 Uhr	Normal: Suppression Aldo < 5 ng/dl; PHA > 6 ng/dl beweisend, wenn PRA < 1 ng/ml/h + Corti < 7 Uhr	Hypokaliämie, RR-Entgleisung, schwierig ambulant
NaCl-Infusionstest (ambulant)	Akute Volumenexpansion, Suppression von Renin und Aldosteron	2 Liter 0,9 % NaCl über 4 h i. v., liegend BA basal und nach 4 h	Normal: Suppression Aldo < 5 ng/dl PHA > 10 (beweisend) 5–10 Grauzone	Überwachung des Patienten erforderlich, RR-Anstieg möglich Cave: Nieren-, Herzinsuffizienz, unkontrollierter RR
NaCl oraler Belastungstest (ambulant)	Volumenexpansion, Suppression von Renin und Aldosteron	3–4 Tage > 6 g NaCl tgl. p. o. 24-h-Harn Tag 3–4	Normal: Harn Aldo < 10 ng/dl PHA: Harn Aldo > 14 µg	Kaliumüberwachung! 24-h-Harn: Na > 200 mmol
Captopriltest (ambulant)	Captopril hemmt Aldosteronsekretion	25–50 mg Captopril p. o. sitzend BA basal und nach 1 und 2 h	Normal: Suppression Aldo > 30 %	Viele falsch-negative Ergebnisse

BA: Blutabnahme; Aldo: Aldosteron; PHA: primärer Hyperaldosteronismus; Corti: Kortisol; PRA: Plasma-Renin-Aktivität

Subtypklassifizierung

Wenn der PHA biochemisch gesichert ist, muss geklärt werden, ob es sich um ein APA oder um einen IHA handelt, erst dazu werden bildgebende Verfahren eingesetzt. Selten ist eine weitere Abklärung in Richtung PAH oder familiärem PHA notwendig.

Die Bildgebung der Nebennieren erfolgt mittels Computertomographie, die ein etwas besseres Auflösungsvermögen als die MRT hat, welche speziellen Fälle vorbehalten bleibt, bei denen eine CT-Untersuchung nicht angebracht ist. Da die Sensitivität und Spezifität nur bei annähernd 75 % liegen, braucht es zusätzlich ein selektives adrenales Venensampling, um die uni- bzw. bilaterale Aldosteronsekretion nachzuweisen und damit eine exakte Klassifikation des Subtyps zu gewährleisten. Das AVS kann bei < 40-Jährigen unterbleiben, bei denen ein eindeutig unilateraler Befund im CT festgestellt oder wenn keine chirurgische Behandlung angestrebt wird.

Bei missglücktem oder nicht möglichem AVS kann der Orthostatetest [6] als Hilfsbefund für die Subtypklassifizierung herangezogen werden. Die Bestimmung von 18-Hydroxikortikosteron wird nicht mehr als sinnvoll erachtet und die J-Cholesterolszintigraphie (NP-59) ist wenig treffsicher und auch nicht mehr verfügbar.

Adrenales Venensampling

Die Vorbereitung ist die gleiche wie beim Bestätigungstest. Die Untersuchung soll am nüchternen Patienten erfolgen. Nach dem Protokoll der Mayo Clinic wird 30 Minuten vor Beginn der Angiographie ein Synacthenperfusor mit 50 µg/h gestartet. Die Reihenfolge der Sondierung ist rechte Nebennierenvene (NNV) > linke NNV > V. cava inferior (VCI) (oder V. iliaca externa). Im entnommenen Blut werden Aldosteron und Kortisol bestimmt. Ein Kortisolquotient der NNV/VCI > 5 (> 2, wenn das AVS ohne Synacthenstimulation erfolgt [7]) bestätigt die richtige Lage des Katheters. Zur Seitenlokalisation der Aldosteronsekretion wird der Aldosteron-Kortisol-Quotient aus dem Blut der NNV berechnet. Ein > 4-fach höherer Quotient auf einer Seite bestätigt die unilaterale Sekretion (APA), ein Quotient < 3 die bilaterale (IHA). Bei unilateralem APA ist der Aldosteron-Kortisol-Quotient in der kontralateralen NNV oft niedriger als in der VCI [8].

Die Notwendigkeit des AVS wird in einer Studie der Mayo Clinic bei 194 PHA-Patienten eindrucksvoll bestätigt: 21,7 % der Patienten wären ohne AVS fälschlicherweise nicht und 24,7 % unnötig operiert worden [9].

Algorithmus zur Abklärung und Therapie des PHA

Patienten mit erhöhtem Risiko für PHA werden mittels ARR gescreent. Bei negativer ARR ist ein PHA sehr unwahrscheinlich, bei positiver ARR muss ein Bestätigungstest angeschlossen werden. Ist dieser positiv, folgt eine CT-Untersuchung der Nebennierenregion. Wenn keine operative Behandlung vorgesehen ist, bleibt es bei einer medikamentösen Therapie unter Einschluss eines MR-Antagonisten. Falls eine operative Therapie geplant ist, kann man bei < 40-Jährigen und einseitigem Adenombefund die Operation planen. Bei > 40-Jährigen muss noch ein AVS erfolgen. Bei einseitiger Aldosteronsekretion kann operiert werden, bei bilateraler Sekretion soll medika-

mentös behandelt werden. Bei < 40-Jährigen mit Apoplexie-Anamnese und bei familiärem PHA sollte eine Genanalyse bezüglich GRA in die Wege geleitet werden.

Therapieziele

Durch die Behandlung sollen nicht nur Blutdruck und Kalium, sondern auch das Aldosteron normalisiert bzw. die Aldosteronwirkung antagonisiert werden. Aldosteron *per se* hat ja negative Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System und führt zu Linksherzhypertrophie und trägt zum erhöhten Risiko für Myokardinfarkt und Schlaganfall bei.

Wenn eine operative Therapie geplant ist, sollte eine Vorbehandlung mit einem Mineralokortikoidrezeptor- (MR-) Antagonisten wie Spironolacton in einer Dosis von 13 × 25 bis 1 × 100 mg täglich über 3–4 Wochen erfolgen (oder bei Unverträglichkeit mit Eplerenon 2 × 25–50 mg täglich). Dies bewirkt eine Besserung/Normalisierung des Blutdrucks und Kaliums und Vermeidung eines postoperativen Hypoaldosteronismus. Außerdem lässt die Blutdruckreaktion Schlüsse auf die postoperativ zu erwartende Blutdrucksituation zu.

Therapie und Nachsorge

Unilaterale Aldosteronsekretion bei APA oder PAH

Für Patienten, denen ein operativer Eingriff ohne großes Risiko zugemutet werden kann, ist die laparoskopische Adrenalektomie die Therapie der Wahl. Mit der Operation werden Spironolacton und Kaliumsupplementation abgesetzt. Postoperativ werden neben Kontrollen des Blutdrucks auch die von Kalium über einige Wochen sowie von Aldosteron und Renin empfohlen. Eine Normalisierung des Blutdrucks ist in ca. 50 % der Fälle zu erwarten, bei den übrigen sollte die Blutdruckbehandlung zumindest erleichtert werden. Die Blutdrucksenkung erfolgt häufig nicht sofort nach der Operation, sondern braucht oft viele Wochen bis einige Monate. Eine fehlende Besserung der Blutdrucksituation kann durch eine falsche Diagnose (deshalb ist auch die postoperative Aldosteron-Renin-Kontrolle wichtig) oder auch durch eine gleichzeitig bestehende essenzielle Hypertonie bedingt sein [10].

Wenn eine operative Therapie nicht möglich oder nicht gewünscht ist, bleibt es bei einer medikamentösen Behandlung wie beim IHA (siehe unten).

Bilaterale Aldosteronsekretion bei IHA

Hier ist die Adrenalektomie nicht angezeigt, vielmehr kommt eine Dauertherapie mit Spironolacton (oder Eplerenon) zum Einsatz, im Bedarfsfall unterstützt durch Diuretika, ACE-Hemmer oder Kalziumkanalblocker. Wenn MR-Antagonisten nicht gegeben werden können, kommen Triamteren oder Amilorid infrage. Neben den Blutdruckkontrollen sind auch regelmäßige Kontrollen des Serum-Kaliums erforderlich, in Einzelfällen wird trotz Spironolacton eine Kaliumsupplementation notwendig sein.

Glukokortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus (GRA)

Die Therapie der Wahl ist abendliches Dexamethason in der kleinsten notwendigen Dosis (eventuell in Kombination mit einem MR-Antagonisten), um Blutdruck und Kalium im Normbereich zu halten.

■ Phäochromozytom

Zum Phäochromozytom (Phäo) gibt es keine Richtlinien der großen Fachgesellschaften, aber Empfehlungen, die am „First International Symposium on Pheochromocytoma“ im Rahmen einer Konsensuskonferenz an den „National Institutes of Health“ (NIH) im Oktober 2005 (ISP 2005) erarbeitet und von Pacak et al. 2007 publiziert wurden [11]. In der folgenden Übersicht werden diese weitgehend berücksichtigt.

Definition und Lokalisation

Unter Phäo versteht man einen katecholaminproduzierenden Tumor der chromaffinen Zellen des sympathoadrenalen Systems. Wenn dieser Tumor vom Nebennierenmark ausgeht, wird er als Phäo im engeren Sinn bezeichnet, wenn er extraadrenal lokalisiert ist, als Paragangliom (PGL). Wenn der Tumor Katecholamine sezerniert, spricht man vom funktionellen Phäo/PGL.

98 % der Tumoren finden sich intraabdominell, 85 % intraadrenal, bis zu 2 % intrathorakal und 0,2 % im Halsbereich [12].

Inzidenz und Prävalenz

In den USA ist die Inzidenz mit 9,5 pro Million Einwohner jährlich (entspricht dann 50 pro Million Hypertoniker jährlich) offenbar höher als in Schweden mit 2,1 [13]. Die Prävalenz unter Hypertonikern wird mit < 0,5 % angegeben, bei adrenalen Inzidentalomen mit 5 % [14].

Hormonelle Aktivität

Rund 15–20 % der Phäo/PGL sezernieren kein Noradrenalin (NA) oder Adrenalin (A) und sind asymptomatisch. Sie sezernieren aber fast immer Metanephrine, was für den Nachweis genutzt wird. Sezernierende/funktionelle adrenale Phäo geben A und NA oder nur A (insbesondere bei MEN-2) und sehr selten Dopamin (DA) in die Blutbahn ab. Extraadrenale PGL sezernieren NA und selten DA, aber kein A. Wenn also A bzw. Metanephrin (MN) nachgewiesen wird, muss es sich um ein adrenales Phäo handeln. Wenn NA bzw. Normetanephrin (NMN) sezerniert wird, kann es sich um ein adrenales Phäo oder um ein PGL handeln.

Es können aber auch andere vasoaktive Substanzen, wie Neuropeptid Y, Adrenomedullin und ANP sowie ACTH (ektopes Cushing-Syndrom) und IL-6, sezerniert werden.

Klinik

Die diagnostische Trias an Symptomen besteht aus anfallsartigen Kopfschmerzen, verbunden mit Palpitationen/Tachykardie und Schweißausbrüchen (Sensitivität 91 %, Spezifität 94 %). Die weiteren klinischen Erscheinungen sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Wegen der manchmal krisenhaften kardiovaskulären Erscheinungen sind Phäo potenziell lebensbedrohliche Tumoren, weshalb eine frühzeitige Diagnose und Therapie anzustreben sind. Hinzu kommt eine erhöhte Inzidenz von Zweitumoren, die zu einer 4-fach erhöhten Mortalität Anlass geben [15].

Wann nach Phäochromozytom suchen?

Nicht bei allen Hypertonikern soll in Richtung Phäo getestet werden, aber bei Situationen, die auf ein Phäo verdächtig sind. Diese sind in Tabelle 4 gelistet.

Differenzialdiagnose

Tabelle 5 gibt eine Reihe von Zuständen wieder, die mit Phäo-verdächtigen Symptomen verbunden sein können.

Biochemische Diagnostik

Die Bestimmung von Noradrenalin/Adrenalin im Plasma oder Harn bzw. von Vanillylmandelsäure/Dopamin im Harn als alleinige Tests wird wegen der zu geringen Sensitivität (< 85 % bzw. < 75 %) nicht mehr empfohlen [11].

Vielmehr sollten die fraktionierten freien Metanephrine (MN, NMN), bzw. Methoxytyramin, das sind die durch die Catechol-o-Methyltransferase gebildeten Abbauprodukte der Katecholamine, im Plasma und/oder Harn gemessen werden. A, NA bzw. DA werden in den Tumoren zwar gebildet, aber nicht immer sezerniert. Aber in fast allen Tumoren werden sie zu Metanephrinen (bzw. Methoxytyramin) metabolisiert und ständig in die Zirkulation abgegeben und können im Plasma oder Harn nachgewiesen werden.

Plasmametanephrine

Die Messung der fraktionierten freien Plasmametanephrine (MN, NMN) hat eine sehr hohe Sensitivität von annähernd 99 %, wobei die Spezifität mit 85–90 % deutlich geringer ist [16]. Beim ISP 2005 konnte man sich nicht darauf einigen, ob die Bestimmung im Plasma oder Harn zu bevorzugen ist. Hier gibt es unterschiedliche Standpunkte des NIH (Plasma) und der Mayo Clinic (Harn). Die Methode sollte wohl auch nach den lokalen Möglichkeiten und Erfahrungswerten ausgesucht werden. Wichtig ist, dass bei einem Screening für einen potenziell gefährlichen Tumor einer hohen Sensitivität der Vorrang gegeben wird. Um das Problem der niedrigen Spezifität etwas auszugleichen, werden höhere Cut-offs im Vergleich zu den

Tabelle 3: Klinische Erscheinungen bei Phäochromozytom. Mod. nach [13].

Kopfschmerzen	80 %
Palpitationen/Tachykardie	64 %
Schwitzen	57 %
Blutdruckalteration	–
Dauerhochdruck (NA)	30 %
Paroxysmaler Hochdruck (A + NA)	50 %
Normaler Blutdruck (DA, nicht sezernierend)	–
Orthostatische Hypotonie (A, DA, geringes Plasmavolumen)	–
Hypotonie (A, DA)	–
Blässe	–
Glukosetoleranzstörung, Diabetes mellitus	–
Kardiomyopathie, Myokardinfarkt, Lungenödem	–
ZNS-Störung	–
Krampfanfall	–
Apoplexie	–
Herdsymptomatik	–
Asymptomatisch	8–21 %

A: Adrenalin, NA: Noradrenalin, DA: Dopamin

Tabelle 4: Indikationen zur Abklärung auf Phäochromozytom (Risikopatient)

Typische Symptomatik
Therapieresistente Hypertonie
Hypertonie bei < 20-Jährigen
Unklare Episoden von Tachy-/Bradyarrhythmie und/oder Hyper-/Hypotonie bei Operation, Anästhesie, Angiographie, Geburt, etc.
Idiopathische Kardiomyopathie
Hypertonie kombiniert mit Diabetes mellitus Typ 2
Nebennierentumor bzw. Inzidentalom*
Familiäre Syndrome
MEN-2A/B
Von-Hippel-Lindau-Typ 2
Neurofibromatose-Recklinghausen Typ 1
Paragangliom-Syndrom 1 und 4 (3)

* In jüngster Zeit bis zu 50 % Zufallsbefund bei abdomineller Bildgebung.

MEN: Multiple endokrine Neoplasie

Referenzwerten empfohlen: Eine für die Plasmametanephriene 4-fache obere Norm bedeutet ein sicheres Phäo. Werte darunter brauchen einen Bestätigungstest [11]. Wegen der relativ geringen Spezifität der Plasmametanephrienebestimmung wird diese von der Mayo Clinic nur für Patienten mit hohem Phäo-Risiko empfohlen, wie positive Familienanamnese, genetisches Syndrom (MEN-2, VHL-2, etc.), adrenales Inzidentalom mit verdächtiger Bildgebung und bei früher reseziertem Phäo mit neuerlicher typischer Symptomatik. Für Patienten mit geringerem Risiko wird die Bestimmung der 24-h-Harnmetanephriene und -katecholamine empfohlen [17].

Wenn die Plasmametanephriene im Graubereich liegen, können als Bestätigungstest die 24-h-Harnmetanephriene und -katecholamine [17] oder 24-h-Harnmetanephriene und Serum-Chromogranin-A (CgA) gemessen werden [18], wobei zu beachten ist, dass bei Einnahme von Protonenpumpenhemmern die CgA-Werte um ein Vielfaches erhöht sein können.

Tabelle 5: Differenzialdiagnose des Phäochromozytoms

Rebound-Phänomen nach Clonidin oder Betablockern
Stressreaktion nach Operation
Autonome Dysfunktion, Guillain-Barré, Rückenmarksverletzung
Panikattacken besonders bei Behandlung mit Trizyklika
Pseudophäochromozytom (Stressreaktion, besonders emotionale)
Präeklampsie
Sympathikomimetika: Kokain, Amphetamin, Terbutalin, Phenylephrin etc.
MAO-Hemmer in Kombination mit Tyramin-haltigen Nahrungsmitteln

Bei der Bestimmung der Plasmametanephriene sind die Methode und die möglichen Störfaktoren wichtig. Generell soll die Blutabnahme am Morgen am nüchternen liegenden Patienten erfolgen. Es wird zunächst eine i. v. Verweilkanüle gelegt und die Blutabnahme selbst erfolgt dann erst mindestens 20 Min. später, um den Faktor Stress und Körperhaltung auszuschalten. Es darf vorher nicht geraucht und kein Kaffee getrunken werden. Mittel, die die Messung direkt oder indirekt beeinflussen, sollten einige Tage vorher pausiert werden, wie Paracetamol, Buspiron, trizyklische Antidepressiva, Phenoxybenzamin oder Labetalol. Die direkte Beeinflussung gilt für die Bestimmung mittels Flüssigkeitschromatographie mit elektrochemischer Detektion, nicht aber mit Tandem-Massenspektrometrie und für Radioimmunoassay- (RIA-) Methoden. Die RIA-Tests sind allerdings noch nicht ausreichend anerkannt, obwohl sie gute Übereinstimmung mit den chromatographischen Methoden zeigen. Sinngemäß gilt dies auch für die Harnbestimmungen.

Harnmetanephriene und -katecholamine

Für die Mayo Clinic ist die kombinierte Messung der fraktionierten Metanephriene (MN, NMN) bzw. Gesamtmetanephriene und der Katecholamine (A, NA, DA) im 24-h-Harn Methode der ersten Wahl bei der Phäo-Abklärung, wenn es nicht um Hochrisikopatienten geht. Die in *UpToDate* angegebene Sensitivität und Spezifität von jeweils 98 % [17] bezieht sich aller-

Tabelle 6: Bildgebende Verfahren zur Tumorlokalisation. Mod. nach [13, 21, 22, 30–32].

		Sensitivität in %	Spezifität in %	Anmerkung
MRT	Abdomen + Becken	93–100	50–97	Nur in 11 % typisch helles T2
CT		85–94	70	α - (und β -) Blockade bei ionisiertem Kontrastmittel
Funktionelle Bildgebung		Spezifisch via hNET		
¹²³ I-MIBG Szintigraphie (SPECT)		83–100	95–100	SD-Blockade! Vorher keine Kalzium-Antagonisten, Labetalol, Trizyklika; extrarenale PGL schlecht erfasst
¹⁸ F-FDA PET		Bis 100	Bis 100	Besonders gute Erfassung von Metastasen, Phäo bei VHL
		Unspezifisch		
¹⁸ F-FDOPA PET		Bis 100	Bis 100?*	Normale NN nicht angefärbt; wenig sensitiv für Metastasen; auch andere NET positiv
¹⁸ F-FDG PET		76	Gering	Keine Unterscheidung benigne vs. maligne; sehr sensitiv bei malignem Phäo
⁶⁸ Ga-DOTA-TOC/-NOC		–	–	Sensitiver als ¹¹¹ In-Pentetreotid
Pentetreotid ¹¹¹ In-Pentetreotid		Gering	Gering	Sensitiver für Metastasen als für Primärtumor

* Siehe Text funktionelle Bildgebung

SD: Schilddrüse; PGL: Paragangliom; Phäo: Phäochromozytom; VHL: Von-Hippel-Lindau-Syndrom; NN: Nebenniere; NET: neuroendokriner Tumor

Tabelle 7: Mit Phäochromozytom/Paragangliom assoziierte Genmutationen. Mod. nach [11, 33, 34].

	MEN-2	VHL-2	NF-1	FPGL-1	FPGL-4
Gen (Funktion)	RET (Protoonkogen)	VHL (Tumorsuppressor)	NF1 (Tumorsuppressor)	SDHD (SDH-Subunit D)	SDHB (SDH-Subunit B)
Genlocus	10q11.2	3p25–3p26	17q11.2	11q23	1p36
Phäo/PGL-Prävalenz	~ 50 %	~ 25 %	2–5 %	?	?
Häufigste Lokalisation	Adrenal	Adrenal	Adrenal	Extraadrenal	Extraadrenal
Malignität	4 %	< 10 %	~ 10 %	Selten	Häufig, bis 70 %
Prävalenz in Europa	0–5 %	4–11 %	–	0,8–10 %	1,5–10 %

SDH: Sukzinatdehydrogenase

dings auf Gesamtmetanephrine plus Katecholamine [19] und nicht auf fraktionierte Metanephrine, wie im Text fälschlich vermerkt. Dabei wird ein Cut-off von ungefähr der 2-fachen oberen Norm vorgeschlagen [19]. Bei 24-h-Harnuntersuchungen sollte übrigens nicht auf die Kreatininbestimmung vergessen werden, mit der die Sammelqualität überprüft werden kann.

Clonidintest

Im Zweifelsfall, z. B. bei leicht erhöhten Metanephrinen und negativem Bestätigungstest, kann der Clonidintest Klärung bringen. Blut wird vor und 3 Stunden nach Einnahme von 0,3 mg Clonidin zur Bestimmung von Plasma-NMN (oder -NA) abgenommen. Ein Abfall von NMN von > 40 % (oder NA > 50 %) schließt ein Phäo weitgehend aus.

Algorithmus zur biochemischen Phäochromozytomabklärung

Als Screening bei Phäo-Verdacht werden Plasma- oder Harn-MN bestimmt. Bei normalem Wert und niedrigem Phäo-Risiko erscheint ein Phäo ausgeschlossen. Bei hohem Risiko wird die Untersuchung unter Einschluss von Plasma- und Harn-MN und Harnkatecholaminen während einer symptomatischen Phase durchgeführt. Sind die MN beim Screening leicht erhöht (bis 4-fach obere Norm), erscheint beim Hochrisikopatienten das Phäo sehr wahrscheinlich, beim Niedrigrisikopatienten braucht es einen Bestätigungs- oder Clonidintest. Wenn dieser positiv ist, ist ein Phäo sehr wahrscheinlich, wie auch bei stark erhöhten Screening-MN (> 4-fach obere Norm). Erst dann folgt die Lokalisationsdiagnostik.

Tumorlokalisation

Erst wenn die biochemische Diagnose Phäo gestellt ist, kommen bildgebende Verfahren zur Tumorlokalisation zum Einsatz (Tab. 6).

CT/MRT

Als erste Maßnahmen kommen CT oder MRT infrage, die in etwa vergleichbare Ergebnisse liefern, wobei die MRT offenbar doch nicht so spezifisch ist, wie bisher angenommen. Das typische Bild mit hoher Signalintensität in T2 wurde in einer neueren Studie nur in 11 % gefunden [21]. Es sollten initial immer Abdomen und Becken erfasst werden und wenn diese negativ sind, auch Hals und Thorax.

Funktionelle Bildgebung

Wegen der nicht ausreichenden Spezifität von CT/MRT sollte zusätzlich eine funktionelle Bildgebung erfolgen. Ledig-

lich bei kleinen adrenalen Phäo (< 5 cm), die eindeutig A/MN sezernieren, kann darauf verzichtet werden, da in diesem Kontext eine extraadrenale Lokalisation bzw. Metastasierung unwahrscheinlich ist. Bei diesen nuklearmedizinischen Methoden unterscheidet man spezifische Verfahren, bei denen die Traceraufnahme über den Noradrenalintransporter (hNET; ¹²³I-/¹³¹I-MIBG, ¹⁸F-FDA, ¹¹C-Adrenalin, ¹¹C-Hydroxyephedrin) erfolgt, von unspezifischen, bei denen der Glukosetransporter (¹⁸F-FDG), der Aminosäuretransporter (¹⁸F-FDOPA) oder Somatostatinrezeptoren (¹¹¹In-Pentetroide, ⁶⁸Ga-DOTANOC/DOTATOC) involviert sind [22]. In Tabelle 6 sind die Verfahren zusammengestellt. Es muss darauf hingewiesen werden, dass die für ¹⁸F-FDOPA angegebene Spezifität von annähernd 100 % an kleinen Kollektiven mit hohem Phäo-Risiko erhoben wurde und so in der klinischen Praxis sicher nicht gegeben ist. Z. B. lassen sich damit auch andere neuroendokrine Tumoren, u. a. Insulinome, darstellen.

Laut ISP 2005 ist derzeit die ¹²³I-MIBG-Szintigraphie/SPECT die Methode der ersten Wahl. Wegen der nicht optimalen Sensitivität bei Metastasen können auch neuere Methoden zum Einsatz kommen, wie die ¹⁸F-FDA PET oder ¹¹C-Hydroxyephedrin/Adrenalin-PET, die aber nur an wenigen Orten verfügbar sind. Die ¹⁸F-FDOPA-PET ist fast überall verfügbar, sehr sensitiv, aber leider offenbar nicht so spezifisch.

Selektives adrenales Venensampling

Als mögliche Methode, ein Phäo bei negativer Bildgebung und positiver Biochemie doch noch nachzuweisen, wird in der Literatur das selektive adrenale Venensampling zur Plasmametaneprhin-/katecholaminbestimmung angeführt. Diese Methode ist allerdings nach neuen Untersuchungsergebnissen sehr infrage zu stellen, da bei Patienten ohne Phäo in der rechten NNV bis zu 83-fach höhere Adrenalinkonzentrationen als links gemessen werden können [20].

Algorithmus zur Lokalisationsdiagnostik des Phäochromozytoms

Ein Phäo ist durch die biochemische Diagnostik bereits weitgehend gesichert. Als erster Schritt in der Bildgebung folgt ein MRT (/CT) von Abdomen und Becken. Wird kein Tumor gefunden, folgt ein MRT (/CT) von Hals und Thorax. Bei Tumoren > 5 cm oder bei kleineren, die kein typisches MRT- (/CT-) Bild zeigen bzw. nur NA oder NMN bilden, ist der nächste Schritt die funktionelle Bildgebung mittels MIBG-Szintigraphie oder FDA/DOPA-PET. Ein positiver Befund bestätigt und lokalisiert das Phäo. Bei negativem Befund können Octreos-

can und/oder venöses Sampling in Betracht gezogen werden. Bei einem Tumor, der < 5 cm misst und A bzw. NA sezerniert, ist klar, dass es sich um ein adrenales Phäo handeln muss.

Genetik

Bei ¼ der Patienten mit sporadischem Phäo/PGL kann man Keimbahnmutationen finden, die zur Tumorbildung Anlass geben [23]. Es handelt sich dabei um folgende Syndrome: multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN-2), Von-Hippel-Lindau Typ 2 (VHL-2), Neurofibromatose Typ 1 (NF-1) und die familiären Paragangliom-Syndrome Typ 1 und 4 (FPGL-1, FPGL-4) und sehr selten Typ 3 (FPGL-3). Die Gendefekte, Tumorlokalisationen, etc. sind in Tabelle 7 aufgelistet.

Wegen der nicht zu vernachlässigenden Häufigkeit von Keimbahnmutationen und deren Konsequenzen werden bei Patienten mit Phäo/PGL Genanalysen in der angegebenen Reihenfolge nach entsprechender Aufklärung und Einverständniserklärung empfohlen. Bei < 50-Jährigen oder bei positiver Familienanamnese VHL → RET → SDHB → SDHD; bei multiplen Phäos SDHB → SDHD → VHL; bei malignem Phäo SDHB → VHL; bei bilateralen Phäos VHL → RET → SDHD. Nach einer neueren Untersuchung könnte man bei > 50-Jährigen bzw. bei unilateralem Phäo ohne Hinweise auf eine familiäre Erkrankung auf Genanalysen verzichten [24].

Therapie

Die Therapie der Wahl ist die chirurgische Resektion des Tumors, wenn immer sie möglich ist, nach entsprechender Vorbehandlung.

Vorbehandlung

Durch die Vorbehandlung sollen Blutdruck, Herzfrequenz und Plasmavolumen normalisiert werden. Weiters soll sie zum Schutz vor intraoperativem Katecholaminexzess (hypertensive Krise, gefährliche Herzrhythmusstörung) beitragen. Die Dauer der Vorbehandlung sollte mindestens 7–14 Tage betragen. In den Tagen vor der Operation wird eine kochsalzreiche Diät und präoperativ eine Hydrierung empfohlen.

Auf der ISP 2005 bestand Konsens darüber, dass eine Vorbehandlung notwendig sei, aber nicht über deren Art. Die zur Auswahl stehenden Medikamente sind in Tabelle 8 angeführt. Labetalol und Carvedilol werden wegen des ungünstigen Verhältnisses der α - zur β -Blockade (1:7 anstelle von 4:1) nicht empfohlen [11, 25].

Vielfach bewährt hat sich die Verabreichung eines Betablockers, entweder Doxazosin oder Phenoxybenzamin, in einschleichender Dosierung. Doxazosin (Beginn mit 1 mg am Abend, dann bis max. 16 mg tgl., letzte Dosis in der Früh vor OP) hat als reversibler, kompetitiver, spezifischer α 1-Blocker mit kürzerer Halbwertszeit theoretische Vorteile vor dem nicht-reversiblen, nicht-kompetitiven, unspezifischen Phenoxybenzamin mit langer Halbwertszeit (10–20 mg bis max. 100 mg aufgeteilt auf 2–3 Tagesdosen, u. U. auch mehr; letzte Dosis am Abend vor der Operation) [26]. Allerdings zeigt eine neue Studie im Vergleich dieser Vorbehandlungen zwischen der Mayo Clinic und der Cleveland Clinic keinen Unterschied im Outcome, wohl aber im intraoperativen Blutdruckverhalten und beim Verbrauch von intravenöser Salzlösung und Plasma-

Tabelle 8: Medikamente zur Vorbehandlung vor geplanter Operation [25].

- Alphablocker (Doxazosin, Phenoxybenzamin)
- Alpha- und Betablocker (Cave: Betablocker nur nach begonnener Blockade bei Tachykardie und/oder Rhythmusstörung)
- Kalziumkanalblocker
- ACE-Inhibitoren
- Metyrosin (α -Methyl-p-Tyrosin)

expandern sowie Phenylephrin [27]. Durch die Dosistitrierung wird eine Normalisierung des Blutdrucks angestrebt ohne oder mit nur minimalen orthostatischen Problemen.

Wenn Tachykardie und/oder Herzrhythmusstörungen ein Problem darstellen, wird zusätzlich ein β 1-Blocker gebraucht. Eine Betablockertherapie soll aber grundsätzlich erst nach begonnener Alphablockade gestartet werden, da es sonst zu bedrohlichen Blutdruckanstiegen kommen kann.

Operation

Die chirurgische Resektion eines Phäo stellt einen Hochrisikoeingriff dar und bedarf deshalb erfahrener Chirurgen und auch Anästhesisten. Wegen der möglichen postoperativen Komplikationen (Hypo-/Hypertonie, tachykarde Herzrhythmusstörung, Hypoglykämie) ist die Überwachung auf einer Intensivstation notwendig.

Die Methode der ersten Wahl ist bei (benignen) Tumoren bis 10 cm Größe die laparoskopische transperitoneale (u. U. retroperitoneale) Tumorresektion. Offene abdominelle/lumbale/thorakoabdominelle Eingriffe sind bei malignen und sehr großen Phäo notwendig.

Bei bilateralen oder familiären Phäo kann die Tumorenukleation unter Erhalt der Nebennierenrinde sinnvoll sein, wobei aber mit einer höheren Rezidivrate zu rechnen ist.

Malignität

19 % aller Tumoren und 10 % der sporadischen adrenalen Phäo sind maligne. PGL sind in 52 % maligne, bei SDHB-Mutation in bis zu 70 %. In 10 % ist bei der Erstdiagnose bereits eine Metastasierung nachweisbar. Tumoren > 5 cm sind in 76 % maligne, Tumoren < 5 cm in 24 % [13].

Histologisch ist die Dignität nicht sicher beurteilbar. Eindeutige Malignität liegt vor, wenn Metastasen in nicht-sympathoadrenalem Gewebe nachgewiesen werden. Die Bestimmung des Proliferationsmarkers Ki-67 im histologischen Präparat ist in der Dignitätsbeurteilung hilfreich, da benigne Phäos immer < 2,5 % exprimierten [28], d. h. bei höheren Werten muss von einem malignen Tumor ausgegangen werden. Die Ki-67-Bestimmung sollte von den Pathologen automatisch mitgeliefert werden.

Nachsorge

Wegen des hohen malignen Potenzials ist eine jährliche Nachkontrolle notwendig, die über 10 Jahre und bei familiärem Phäo bzw. extraadrenalem PGL lebenslang durchgeführt werden sollte. Metanephrikkontrollen werden 2 Wochen postoperativ und dann jährlich empfohlen [29]. Die Bildgebung erfolgt bei

ansteigenden Metanephrienen mittels ^{123}I -MIBG-Szintigraphie oder ^{18}F -FDOPA/FDA-PET.

Relevanz für die Praxis

Der PHA und das Phäo bedingen eine endokrine Hypertonie, die im Vergleich zur essenziellen Hypertonie mit einer erhöhten Komplikationsrate bis hin zu einer gesteigerten Mortalität verbunden ist. Diese Überfunktionszustände der Nebenniere sind einer spezifischen Therapie zugänglich, was zu einer Verbesserung der Prognose führt. Der PHA ist mit einer Prävalenz > 10 % unter den Hypertonikern ziemlich häufig, das Phäo ist seltener, dafür aber potenziell gefährlicher. Es ist deshalb notwendig, diese Formen der Hypertonie bei Hypertonikern, bei denen ein erhöhtes Risiko für diese Erkrankungen anzunehmen ist, mittels Screenings und allfälligen weiteren Tests nachzuweisen bzw. auszuschließen. Die Therapie erfolgt in der Mehrzahl der Fälle chirurgisch, ansonsten medikamentös, wobei die Wahl der Mittel sehr von der Kenntnis der Nebennierenerkrankung beeinflusst wird. Beim Phäo werden Genanalysen bezüglich möglicher Keimbahnmutationen empfohlen und wegen des nicht zu vernachlässigenden malignen Potenzials sind langjährige Nachkontrollen erforderlich.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur:

1. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3266–81.
2. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2293–300.
3. Douma S, Petidis K, Doumas M, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008; 371: 1921–6.
4. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1045–50.
5. Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003; 42: 161–5.
6. Phillips JL, Walther MM, Pezzullo JC, et al. Predictive value of preoperative tests in dis-

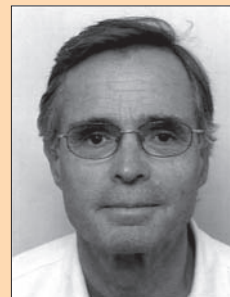
criminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4526–33.

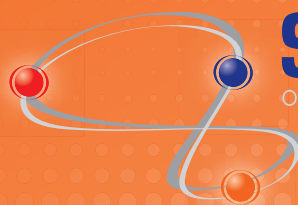
7. Rossi GP, Pessina AC, Heagerty AM. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. *J Hypertens* 2008; 26: 613–21.
8. Young WF, Stanson AW. What are the keys to successful adrenal venous sampling (AVS) in patients with primary aldosteronism? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 14–7.
9. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004; 136: 1227–35.
10. Proye CA, Mulliez EA, Carnaille BM, et al. Essential hypertension: first reason for persistent hypertension after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism? *Surgery* 1998; 124: 1128–33.
11. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International

- Symposium October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 92–102.
12. Manger WM. In search of pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4080–2.
13. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev* 2003; 24: 539–53.
14. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, et al. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001; 134: 315–29.
15. Khorram-Manesh A, Ahlman H, Nilsson O, et al. Mortality associated with pheochromocytoma in a large Swedish cohort. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 556–9.
16. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002; 287: 1427–34.
17. Young WF, Kaplan NM. Clinical presentation and diagnosis of pheochromocytoma. *UpToDate* 2010. http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-pheochromocytoma?source=search_result&selectedTitle=1%7E150 [gesehen 28.03.2011].
18. Algeciras-Schminich A, Preissner CM, Young WF Jr, et al. Plasma chromogranin A or urine fractionated metanephrines follow-up testing improves the diagnostic accuracy of plasma fractionated metanephrines for pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 91–5.
19. Kudva YC, Sawka AM, Young WF Jr. Clinical review 164: The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4533–9.
20. Freel EM, Stanson AW, Thompson GB, et al. Adrenal venous sampling for catecholamines: a normal value study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1328–32.
21. Jacques AE, Sahdev A, Sandrasagara M, et al. Adrenal pheochromocytoma: correlation of MRI appearances with histology and function. *Eur Radiol* 2008; 18: 2885–92.
22. Havekes B, King K, Lai EW, et al. New imaging approaches to pheochromocytomas and paragangliomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 137–45.
23. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 1459–66.
24. Pigny P, Cardot-Bauters C, Do Cao C, et al. Should genetic testing be performed in each patient with sporadic pheochromocytoma at presentation? *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 227–31.
25. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4069–79.
26. Prys-Roberts C, Farndon JR. Efficacy and safety of doxazosin for perioperative management of patients with pheochromocytoma. *World J Surg* 2002; 26: 1037–42.
27. Weingarten TN, Cata JP, O'Hara JF, et al. Comparison of two preoperative medical management strategies for laparoscopic resection of pheochromocytoma. *Urology* 2010; 76: 508.e6–508.e11.
28. Van der Harst E, Bruining HA, Jaap Bonjer H, et al. Proliferative index in pheochromocytomas: does it predict the occurrence of metastases? *J Pathol* 2000; 191: 175–80.
29. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, et al. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366: 665–75.
30. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 479–91.
31. Brink I, Hoergerle S, Klisch J, et al. Imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Fam Cancer* 2005; 4: 61–8.
32. Jacobson AF, Deng H, Lombard J, et al. ^{123}I -meta-iodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2596–606.
33. Scholz T, Schulz C, Klose S, et al. Diagnostic management of benign and malignant pheochromocytoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 155–9.
34. Erlic Z, Neumann HP. When should genetic testing be obtained in a patient with pheochromocytoma or paraganglioma? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 354–7.

Univ.-Ass. Prof. Dr. Gerd Finkenstedt

Bis September 2010 tätig an der Medizinischen Universitätsklinik in Innsbruck, seit 1979 als Facharzt für Innere Medizin und seit 1995 mit dem Additivfach Endokrinologie und Stoffwechsel. Seit 1986 Leiter der Ambulanz für Endokrinologie, Osteologie und Hypertensiologie und des Hormon- und Hochdrucklabors. Zwischen 1986 und 2009 lokaler Leiter verschiedenster, teils multi-zentrischer klinischer Studien.





SEVIKAR HCT®
Olmesartanmedoxomil / Amlodipinbesilat / Hydrochlorothiazid

Bei essentieller Hypertonie:

3 starke Kräfte – zielgerichtet kombiniert

- Starke und schnelle Blutdrucksenkung¹
- 3 bewährte Wirkstoffe in 1 Tablette
- 9 von 10 Patienten auf Zielwert²

NEU

seit 1. September
in der Grünen Box.*



SEVIKAR HCT®
Olmesartanmedoxomil / Amlodipinbesilat / Hydrochlorothiazid

*IND kassenfrei (wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden)

1: Oparil S. et al: Triple Therapy With Olmesartan Medoxomil, Amlodipine Besylate, and Hydrochlorothiazide in Adult Patients With Hypertension: The TRINITY Multicenter, Randomized, Double-Blind, 12-Week, Parallel-Group Study. Clinical Therapeutics 2010 Jul;32(7):1252-69

2: Weir MR et al: A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil ± hydrochlorothiazide. J Clin Hypertens. 2011 Jun;13(6):404-12.

Störungen des Phosphathaushaltes

K. Lhotta

Kurzfassung: Der Serum-Phosphatspiegel wird in engen Grenzen durch Vitamin D, Parathormon und FGF23 reguliert. Von zentraler Bedeutung dabei ist die Phosphatrückresorption in proximalen Tubulusepithelien durch die Transporter NPT2a und -c. Störungen der hormonellen Regulation oder der Transporter können sowohl eine Hypo- als auch eine Hyperphosphatämie verursachen. Zusätzlich können Verschiebungen zwischen intra- und extrazellulär bzw. niedrige oder hohe intestinale Phosphataufnahme Änderungen des Serumphosphats bewirken. Eine schwere Hypophosphatämie führt zur zellulären Energiedepression mit entsprechenden Symptomen. Die Therapie erfolgt üblicherweise durch orale Zufuhr. Eine parenterale Phosphatgabe sollte schweren Fällen vorbehalten und engmaschig überwacht werden. Eine schwere Hyperphosphatämie kann bei massiver Zytolyse oder exzessiver intestinaler Aufnahme entstehen. Die Symptome erklären sich durch eine konse-

kutive Hypokalzämie. Eine weitere gefährdete Komplikation ist die akute Phosphatnephropathie mit Nierenversagen. Eine schwere Hyperphosphatämie wird am effektivsten mittels Hämodialyse behandelt. Rezente Daten legen nahe, dass hochnormale Phosphatwerte mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind.

Schlüsselwörter: Hypophosphatämie, Hyperphosphatämie, Vitamin D, FGF23, Parathormon, tubuläre Phosphatresorption

Abstract: Disturbances of Serum Phosphate Levels. Serum phosphate levels are tightly regulated by vitamin D, PTH, and FGF23. In particular, PTH and FGF23 decrease renal phosphate reabsorption by proximal tubular epithelial cells via phosphate transporters NPT2a and -c. Disturbances of hormone regulation or carrier function may cause hypo- or hyperphosphatemia. In addition, phosphate shifts between the intra- and

extracellular spaces, or decreased or increased gastrointestinal phosphate uptake may cause these disturbances. Severe hypophosphatemia causes energy depletion of cells with consecutive symptoms. Therapy of hypophosphatemia usually consists of oral supplementation. Intravenous therapy should be restricted to symptomatic cases. Severe hyperphosphatemia may occur with massive cell lysis or ingestion of excessive amounts of phosphate. Complications include hypocalcemia and renal failure due to acute phosphate nephropathy. If necessary, severe hyperphosphatemia needs to be treated by means of hemodialysis. Recent evidence suggests that high-normal phosphate levels may be associated with an increased cardiovascular risk. **J Klin Endokrinol Stoffw 2011; 4 (4): 20–23.**

Key words: hypophosphatemia, hyperphosphatemia, vitamin D, FGF23, parathyroid hormone, tubular phosphate absorption

■ Einleitung

Unter den Elektrolytstörungen nehmen Veränderungen des Phosphathaushaltes im Bewusstsein der Ärzte nur eine untergeordnete Rolle ein. Dabei sind solche Störungen häufig (eine Hypophosphatämie findet sich bei 5 % aller hospitalisierten Patienten) und auch gefährlich mit gelegentlich fatalen Folgen für die Betroffenen. Diese Arbeit soll den Blick auf klinische Situationen lenken, die mit Veränderungen des Phosphatstoffwechsels verbunden sind, und bei denen eine entsprechende Abklärung notwendig erscheint. Die Entdeckung der Phosphatonine, allen voran „fibroblast growth factor 23“ (FGF23), hat neue Einblicke in die Regulation der renalen Phosphatausscheidung gebracht und zum Verständnis pathophysiologischer Veränderungen beigetragen. Zuletzt sollen noch rezente Befunde beleuchtet werden, die nahelegen, dass hohe Serum-Phosphatspiegel mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert sind.

Der Phosphatgehalt des Körpers liegt bei etwa 1 % des Körpergewichts oder 700 g. Davon sind 85 % als Hydroxyapatit im Knochen gespeichert, weitere 14 % finden sich intrazellulär (in Nukleinsäuren, Phospholipiden, Proteinen, Adenosin-Di- und Triphosphat) und nur 1 % in der Extrazellulärflüssigkeit mit einem Normalspiegel von 0,8–1,45 mmol/l.

■ Intestinale Phosphataufnahme

Die tägliche Nahrung enthält etwa 800–1600 mg Phosphat. Davon werden etwa 70 % im Dünndarm resorbiert. Der größte Anteil davon erfolgt über einen nicht sättigbaren parazellulären Transport. Eine sehr hohe akute Phosphatzufuhr, zum Beispiel durch phosphathaltige Darmreinigungsmittel, kann daher zu einem beträchtlichen Anstieg des Serum-Phosphatspiegels führen. Ein Teil der Resorption erfolgt transzellulär durch den Natrium-Phosphat-Kotransporter NPT2b. Die Expression des Transporters am luminalen Bürstensaum wird durch Calcitriol stimuliert [1]. Hohe Calcitriolspiegel erhöhen daher die intestinale Phosphatresorption, während ein Vitamin-D-Mangel eine Hypophosphatämie bewirkt.

■ Renale Phosphatausscheidung

Phosphat wird in den Glomerula frei filtriert. Die Phosphatrückresorption im proximalen Tubulus (TRP) liegt im Normalzustand bei 82–90 %, der Rest wird mit dem Harn ausgeschieden. Die Berechnung erfolgt nach der Formel

$$\text{TRP (\%)} = 100 - \frac{\text{Harnphosphat} \times \text{Serumkreatinin}}{\text{Serumphosphat} \times \text{Harnkreatinin}} \times 100$$

Der beste Parameter zur Beurteilung der renalen Phosphatausscheidung ist das tubuläre Maximum der Phosphatrückresorption (TmP/GFR), welches mit der renalen Phosphatschwelle identisch ist. Es beschreibt die Phosphatkonzentration im Glomerulumfiltrat, unterhalb derer Phosphat komplett rückresorbiert wird. Ein Wert < 0,8 mmol/l zeigt einen renalen Phos-

Eingelangt am 8. Februar 2011; angenommen am 27. April 2011; Pre-Publishing Online am 27. Juni 2011

Aus der Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Doz. Dr. med. Karl Lhotta, Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Landeskrankenhaus Feldkirch, A-6800 Feldkirch, Carinagasse 47; E-Mail: karl.lhotta@lkfh.at

phatverlust an (Normalwert 0,8–1,4 mmol/l). Zur Ermittlung aus Serumphosphat und TRP wird das Nomogramm nach Walton und Bijvoet verwendet [2].

Phosphat wird von den proximalen Tubulusepithelien mithilfe von 3 Transportern an der luminalen Membran rückresorbiert [3]. Durch den Kotransport mit Natrium kann der Konzentrationsgradient für Natrium zwischen Lumen und intrazellulär als Motor verwendet werden. Die beiden wichtigen Transporter NPT2a und -c sind für Phosphat spezifisch, ihre Expression wird hormonell gesteuert. Die physiologische Rolle des unspezifischen Anionentransporters PiT2 im Phosphathaushalt ist derzeit unklar.

■ Hormonelle Steuerung des Phosphathaushaltes

Die Phosphatregulation erfolgt im Wesentlichen durch 3 Hormone, die beiden „altbekannten“ Calcitriol und Parathormon (PTH) und den neuen Player „fibroblast growth factor 23“ (FGF23). Als Nettoeffekt erhöht Calcitriol das Serum-Phosphat, während es durch PTH und FGF23 gesenkt wird. Die Hormone beeinflussen sich auch gegenseitig.

Calcitriol

Calcitriol wird in der Niere aus 25(OH)Vitamin D₃ mithilfe der 1 α -Hydroxylase gebildet und erhöht die Phosphatresorption im Dünndarm durch vermehrte Expression von NPT2b [1]. Es stimuliert die Freisetzung von FGF23 und hemmt diejenige von PTH.

Parathormon

Parathormon führt zur Freisetzung von Phosphat aus dem Knochen und erhöht die renale Ausscheidung durch verminderte tubuläre Expression von NPT2a. PTH stimuliert die Calcitriolsynthese in der Niere durch die 1 α -Hydroxylase und möglicherweise auch die Bildung von FGF23.

FGF23

FGF23 wird in Osteozyten synthetisiert. Hauptstimulus ist die orale Phosphatzufuhr [4]. Auch Calcitriol und PTH erhöhen die FGF23-Freisetzung. Das Hormon wirkt über die FGF-Rezeptoren 14, die als Korezeptor Klotho benötigen [5]. Klotho wird vorwiegend in der Niere und der Parathyreoidea exprimiert. FGF23 erhöht die renale Phosphatausscheidung durch Down-Regulation von NPT2a und -c [6]. Es reduziert die renale Calcitriolbildung durch Down-Regulation der 1 α -Hydroxylase und die PTH-Synthese in der Parathyreoidea [7].

FGF23 und Störungen des Phosphathaushaltes

Fehlt der Effekt von FGF23, kommt es zur Hyperphosphatämie durch verminderte renale Ausscheidung und über hohe Calcitriolspiegel auch zu einer zusätzlichen Resorption von Kalzium und Phosphat aus dem Darm. Dies führt zum Bild der autosomal rezessiven, familiären tumorösen Kalzinose mit ausgeprägten Weichteilverkalkungen. Ursächlich können inaktivierende Mutationen im Gen von FGF23, Klotho oder des Enzyms N-Acetylgalactosaminyltransferase 3 (GLNT3), das

für die Glykosylierung von FGF23 notwendig ist, vorliegen [8–10].

Andererseits führt ein Überschuss von FGF23 zu Hypophosphatämie und Osteomalazie. Das klassische Krankheitsbild ist die tumorinduzierte Osteomalazie durch Hämangio-perizyome, die FGF23 produzieren [11]. Daneben existieren sehr seltene hereditäre Erkrankungen mit FGF23-Überschuss, wie die autosomal dominante hypophosphatämische Rachitis durch „Gain-of-function“-Mutationen im FGF23-Gen, die x-chromosomale Form durch Mutationen im PHEX-Gen und die autosomal-rezessive Form durch Dentin-Matrix-Protein-1-Mutationen [12]. Auch die fibröse Dysplasie (McCune-Albright-Syndrom) ist häufig von einer vermehrten FGF23-Bildung im betroffenen Knochen begleitet.

Interessanterweise führen parenterale Eisenpräparate ebenfalls zur Freisetzung von FGF23 mit Hypophosphatämie und niedrigen Calcitriolspiegeln [13]. Bei langdauernder parenteraler Eisentherapie sind Fälle von hypophosphatämischer Osteomalazie beschrieben [14].

■ Paradefall chronische Niereninsuffizienz

Bei Abfall der glomerulären Filtrationsrate muss zur Aufrechterhaltung physiologischer Phosphatspiegel die renale Elimination gesteigert werden. Dies erfolgt bereits in den Frühstadien wahrscheinlich durch vermehrte Freisetzung von FGF23 [15]. Als Folge dessen kommt es auch relativ früh, bedingt durch die Hemmung der renalen 1 α -Hydroxylase, zum Absinken des Calcitriolspiegels. Hohe FGF23-Spiegel scheinen die Progression der chronischen Nierenerkrankung zu beschleunigen [16]. Dem Anstieg von FGF23 kann durch eine phosphatarme Diät und Gabe von Phosphatbindern entgegengewirkt werden. Erst bei weiterem Abfall des Glomerulumfiltrats < 30 ml/Min. steigen das Serumphosphat und das PTH an (sekundärer Hyperparathyreoidismus). Hohe Phosphatspiegel führen bei diesen Patienten zu Weichteil- und Gefäßverkalkungen und sind sowohl in der Prä dialyse als auch bei Dialysepatienten mit erhöhter Mortalität assoziiert [17]. Die FGF23-Spiegel sind bei Dialysepatienten exzessiv erhöht und ebenfalls mit Mortalität assoziiert [18]. In den ersten Monaten nach einer Nierentransplantation ist das Serum-Phosphat oft beträchtlich erniedrigt. Ursächlich dafür ist die Persistenz hoher Spiegel von FGF23 (und damit niedrige Calcitriolwerte) und von PTH [15].

■ Hypophosphatämie

Eine Hypophosphatämie kann prinzipiell durch 3 Pathomechanismen entstehen:

1. Einen Shift vom Extra- in den Intrazellulärraum.
2. Eine verminderte gastrointestinale Aufnahme.
3. Einen renalen Verlust.

Die wichtigsten Ursachen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Liegt bei Hypophosphatämie die tubuläre Phosphatrückresorption TRP < 85 %, kann von einem renalen Phosphatverlust ausgegangen werden. Ein Shift nach intrazellulär ist durch eine Stimulation der intrazellulären Glykolyse verursacht. Durch Phosphorylierung der freier-

denden Glukosemoleküle entsteht ein beträchtlicher Bedarf an intrazellulärem Phosphat. Auslöser einer Glykolyse sind zum Beispiel eine Insulintherapie, die Zufuhr von Glukose (über Insulinfreisetzung) oder eine respiratorische Alkalose. Diese stimuliert das Enzym Phosphofruktokinase und damit die Glykolyse. Neben den bereits erwähnten hormonellen Ursachen einer Hypophosphatämie können auch „Loss-of-function“-Mutationen der Phosphattransporter NPT2a und -c und des Moleküls NHERF1, das an der Regulation von NPT2a beteiligt ist, zum renalen Phosphatverlust führen [12].

Symptome der Hypophosphatämie

Symptome einer Hypophosphatämie treten erst auf, wenn der Serumspiegel < 0,64 mmol/l fällt, schwere Symptome erst < 0,32 mmol/l. In den Erythrozyten kommt es zur Depletion von 2,3-Diphosphoglyzerat. Dies erhöht die Affinität von Sauerstoff an Hämoglobin und reduziert dessen Abgabe ins Gewebe [19]. Zusätzlich kommt es zur intrazellulären Verarmung von Adenosintriphosphat. Letztendlich resultiert aus beiden Vorgängen eine verminderte Energiebereitstellung in den Zellen. Die Symptome sind mannigfaltig und in Tabelle 2 aufgeführt. Darüber hinaus entsteht bei langdauernder Hypophosphatämie durch eine Mineralisationsstörung der Knochen eine Osteomalazie [20]. Ein renaler Phosphatverlust führt auch zur Ablagerung von Kalziumphosphatkristallen in der Niere, vor allem im dünnen absteigenden Schenkel der Henle'schen Schleife. Diese Kristalle wandern in das renale Interstitium und bilden in der Papillenspitze die so genannten Randall-Plaques, aus denen Nierensteine entstehen [12, 21].

Therapie

Im Vordergrund steht die Behandlung der zugrunde liegenden Störung, zum Beispiel des Hyperparathyreoidismus oder der respiratorischen Alkalose. Auch ein Vitamin-D-Mangel muss korrigiert werden. Eine orale Phosphatsupplementation ist bei symptomatischen Patienten oder bei persistierendem renalem Verlust angebracht. Die Tagesdosen betragen 2,5–3,5 g (80–110 mmol), zum Beispiel als Reducto® spezial 613 mg 4–6 Dragees pro Tag. Eine intravenöse Phosphatsubstitutionstherapie sollte, wenn überhaupt, nur bei schwer

symptomatischen Patienten und sehr vorsichtig erfolgen. Intravenös verabreichtes Phosphat komplexiert Kalzium mit der Gefahr von Hypokalzämie und Herzrhythmusstörungen. Als Regime werden 0,08–0,24 mmol/kg über 6 Stunden oder in besonders schweren Fällen 0,25–0,50 mmol/kg über 8–12 Stunden empfohlen [22, 23]. Die Serumspiegel sollten engmaschig kontrolliert werden. Bei Erreichen eines Wertes von 0,64 mmol/l kann auf orale Substitution umgestellt werden.

Hyperphosphatämie

Auch hier sind prinzipiell in Analogie zur Hypophosphatämie 3 Ursachen möglich: (1) ein Shift von intra- nach extrazellulär, (2) eine erhöhte orale Zufuhr und (3) eine verminderte renale Exkretion (Tab. 3). Schwere Hyperphosphatämien können beim Tumorlysesyndrom oder bei der Rhabdomyolyse auftreten, insbesondere dann, wenn die renale Exkretion bei eingeschränkter Nierenfunktion gestört ist. Besonders gefährlich ist die Verwendung phosphathaltiger oraler Lösungen oder von Einläufen zur Darmreinigung. Hier sind bei Patienten mit Niereninsuffizienz schwerste Verläufe mit Hypokalzämie und Rhythmusstörungen mit Todesfolge beschrieben [24]. Eine andere gefürchtete Komplikation ist die akute Phosphatnephropathie durch Ausfällen von Kalziumphosphat in den Nierentubuli mit akutem Nierenversagen, welches nur teilweise reversibel ist. Besonders gefährdet sind Patienten mit renaler Vorschädigung, Volumenkontraktion, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus oder unter Therapie mit RAAS-Hemmern [25, 26]. Zur Therapie einer schweren lebensbedrohlichen Hyperphosphatämie ist eine Hämodialyse notwendig.

Phosphat: Ein neuer kardiovaskulärer Risikofaktor?

Von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist bekannt, dass hohe Serum-Phosphatspiegel mit dem Auftreten vaskulärer Verkalkungen und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind [17]. Rezente Untersuchungen legen nahe, dass das auch für Nierengesunde mit Phosphatspiegeln im oberen Normbereich gilt [27]. In der CARDIA-Studie fanden sich bei jungen Erwachsenen mit Phosphatwerten in der obersten

Tabelle 1: Ursachen der Hypophosphatämie

Intrazellulärer Shift	Gastrointestinale Aufnahme ↓	Renaler Verlust
Insulintherapie Kohlenhydratzufuhr Respiratorische Alkalose	Chronische Diarrhö Mangelernährung Al- oder Mg-hältige Antazida Vitamin-D-Mangel Alkoholismus	Hyperparathyreoidismus FGF23-Exzess Fanconi-Syndrom Alkoholismus Mutationen NPT2a und -c Mutationen NHERF1 Tyrosinkinasehemmer

Tabelle 2: Symptome der Hypophosphatämie

Organsystem	Auswirkung
Niere	Verlust von Ca und Mg
Darm	Ileus
Muskulatur	Schwäche, Rhabdomyolyse, Ateminsuffizienz
Herz	Pumpversagen
Nervensystem	Verwirrtheit, Krämpfe, Koma
Knochen	Osteomalazie

Tabelle 3: Ursachen der Hyperphosphatämie

Extrazellulärer Shift	Gastrointestinale Aufnahme ↑	Renale Exkretion ↓
Tumorlyse-Syndrom	Phosphathaltige Abführmittel	Chronische Niereninsuffizienz IV und V
Rhabdomyolyse	Phosphathaltige Einläufe	Hypoparathyreoidismus
Laktat-, Ketoazidose	Vitamin-D-Intoxikation	Familiäre tumoröse Kalzinose
Insulinmangel		Bisphosphonate

Quartile signifikant häufiger Koronarverkalkungen [28]. Die „Framingham Offspring Study“ fand eine lineare Beziehung zwischen Phosphatspiegel und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse [29]. Auch hohe FGF23-Spiegel, die sozusagen einen integralen Marker für die Phosphatspiegel darstellen (FGF23 als HbA_{1c} des Phosphats?), sind mit erhöhter kardiovaskulärer Ereignisrate und Mortalität assoziiert [30]. Unklar bleibt, ob Serum-Phosphat lediglich ein Risikomarker oder gar ein pathogenetisch wirksamer Risikofaktor ist und ob sich daraus möglicherweise therapeutische Konsequenzen ergeben.

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

■ Relevanz für die Praxis

Insbesondere die Hypophosphatämie ist eine häufige Elektrolytstörung. Schwere Hypophosphatämien können gravierende Symptome verursachen. Zur Abklärung ist die Bestimmung der renalen Phosphatausscheidung hilfreich. Eine parenterale Substitution sollte nur bei symptomatischen Patienten und unter Überwachung erfolgen. Gravierende Hyperphosphatämien werden bei massivem Zellzerfall und auch bei exzessiver gastrointestinaler Zufuhr, zum Beispiel durch phosphathaltige Präparate zur Darmreinigung beobachtet. Bei letzterer kann eine akute Phosphatnephropathie durch Ausfall von Kalziumphosphat in den Tubuli auftreten.

Literatur:

1. Sabbagh Y, O'Brien SP, Song W, et al. Intestinal npt2b plays a major role in phosphate absorption and homeostasis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2348–58.
2. Walton RJ, Bijvoet OL. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet* 1975; 2: 309–10.
3. Prie D, Urena Torres P, et al. Latest findings in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2009; 75: 882–9.
4. Ferrari SL, Bonjour JP, Rizzoli R. Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1519–24.
5. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. Klotho converts canonical fgf receptor into a specific receptor for fgf23. *Nature* 2006; 444: 770–4.
6. Gattineni J, Bates C, Twombly K, et al. Fgf23 decreases renal npt-2a and npt-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via fgf receptor 1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297: F282–F291.
7. Farrow EG, White KE. Recent advances in renal phosphate handling. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 207–17.
8. Ichikawa S, Imel EA, Kreiter ML, et al. A homozygous missense mutation in human klotho causes severe tumoral calcinosis. *J Clin Invest* 2007; 117: 2684–91.
9. Araya K, Fukumoto S, Backenroth R, et al. A novel mutation in fibroblast growth factor 23 gene as a cause of tumoral calcinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5523–7.
10. Topaz O, Shurman DL, Bergman R, et al. Mutations in galnt3, encoding a protein involved in o-linked glycosylation, cause

familial tumoral calcinosis. *Nat Genet* 2004; 36: 579–81.

11. Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al. Cloning and characterization of fgf23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6500–5.

12. Prie D, Friedlander G. Genetic disorders of renal phosphate transport. *N Engl J Med* 2010; 362: 2399–409.

13. Schouten BJ, Hunt PJ, Livesey JH, et al. Fgf23 elevation and hypophosphatemia after intravenous iron polymaltose: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2332–7.

14. Sato K, Shiraki M. Saccharated ferric oxide-induced osteomalacia in Japan: Iron-induced osteopathy due to nephropathy. *Endocr J* 1998; 45: 431–9.

15. Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1427–35.

16. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, et al. Fibroblast growth factor 23 (fgf23) predicts progression of chronic kidney disease: The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2600–8.

17. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2208–18.

18. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359: 584–92.

19. Travis SF, Sugerman HJ, Ruberg RL, et al. Alterations of red-cell glycolytic intermediates and oxygen transport as a consequence of hypophosphatemia in patients receiving intravenous hyperalimentation. *N Engl J Med* 1971; 285: 763–8.

20. Tiosano D, Hochberg Z. Hypophosphatemia: The common denominator of all rickets. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 392–401.

21. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, et al. Randall's plaque of patients with nephro-

lithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. *J Clin Invest* 2003; 111: 607–16.

22. Taylor BE, Huey WY, Buchman TG, et al. Treatment of hypophosphatemia using a protocol based on patient weight and serum phosphorus level in a surgical intensive care unit. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 198–204.

23. Subramanian R, Khardori R. Severe hypophosphatemia. Pathophysiologic implications, clinical presentations, and treatment. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 1–8.

24. Beloosesky Y, Grinblat J, Weiss A, et al. Electrolyte disorders following oral sodium phosphate administration for bowel cleansing in elderly patients. *Arch Intern Med* 2003; 163: 803–8.

25. Markowitz GS, Stokes MB, Radhakrishnan J, et al. Acute phosphate nephropathy following oral sodium phosphate bowel purgative: An underrecognized cause of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3389–96.

26. Heher EC, Thier SO, Renne H, et al. Adverse renal and metabolic effects associated with oral sodium phosphate bowel preparation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1494–503.

27. Tonelli M, Curhan G, Pfeffer M, et al. Relation between alkaline phosphatase, serum phosphate, and all-cause or cardiovascular mortality. *Circulation* 2009; 120: 1784–92.

28. Foley RN, Collins AJ, Herzog CA, et al. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 397–404.

29. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med* 2007; 167: 879–85.

30. Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM, et al. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix gla protein with mortality in coronary artery disease: The heart and soul study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 640–8.

Prim. Univ.-Doz. Dr. med. Karl Lhotta

Geboren 1957. Medizinstudium in Innsbruck. Ausbildung in Innerer Medizin und Nephrologie in Innsbruck, seit 2008 Leiter der Abteilung für Nephrologie und Dialyse am Akademischen Lehrkrankenhaus Feldkirch.



Malnutrition im Krankenhaus: Die „nutritionDay“-Realität

K. Schindler¹, E. Pernicka²

Kurzfassung: Die krankheitsassoziierte Mangelernährung betrifft noch immer 20–40 % der stationären Patienten und ist mit einem negativen Outcome (erhöhte Morbidität, höhere Komplikationsraten, längere Krankenhausaufenthaltsdauer, höhere Kosten und gesteigerte Mortalität) assoziiert. Trotzdem wird ein eingeschränkter Ernährungsstatus bzw. eine unzureichende Nahrungsaufnahme häufig als nicht behandlungsbedürftiger Bestandteil einer Erkrankung akzeptiert. Das Benchmark-Projekt „nutritionDay im Krankenhaus“ hat sich zum Ziel gesetzt, einerseits die ernährungsmedizinische Versorgung in Krankenhäusern zu beschreiben und andererseits die Behandler für die Problematik der Mangelernährung und ihre negativen

Auswirkungen auf die Genesung zu sensibilisieren und so langfristig die ernährungsmedizinische Betreuung von Patienten zu optimieren. In dieser Übersicht werden Ergebnisse des nutritionDay zusammengefasst und Maßnahmen zur Verbesserung der ernährungsmedizinischen Versorgung im Krankenhaus vorgestellt.

Schlüsselwörter: Mangelernährung, Unterernährung, Screening, ernährungsmedizinische Intervention, Qualitätsmanagement

Abstract: Insights from nutritionDay into Disease-Related Malnutrition in Hospitals.

Between 20 and 40 % of hospitalised patients are malnourished. Malnutrition is associated with impaired outcome, such as increased mor-

bidity, complication rates, length of hospital stay, and mortality. However, recognition and treatment of malnourished hospitalised patients is often not a priority in clinical practice. The benchmark project “nutritionDay in hospitals” aims to describe how nutritional care is organised in hospitals and the impact on outcome as well as to increase awareness in caregivers for the impact of malnutrition on disease and outcome. In this review, results of the nutritionDay project are summarised and measures to improve nutritional care in hospitals are presented. **J Klin Endokrinol Stoffw 2011; 4 (4): 24–28.**

Key words: malnutrition, undernourishment, screening, quality management

■ Hintergrund

Wie man unschwer an den Forschungsausgaben im 7. Rahmenprogramm der Europäischen Union sehen kann, misst die Gesundheitspolitik in Europa der Eindämmung der Adipositas-Epidemie große Bedeutung bei. Übergewicht, Adipositas und ihre Folgen werden in der Öffentlichkeit intensiv diskutiert. Dabei wird vielfach übersehen, dass in den „reichen“ Industriestaaten auch das Problem der krankheits- und altersassoziierten Mangelernährung existiert. Durch die vielfältigen negativen Auswirkungen auf den menschlichen Organismus (u. a. Verlust von Muskelkraft und -masse, Verschlechterung der Immunabwehr, Verschlechterung der Wundheilung, Einschränkung gastrointestinaler Funktionen) [1] beeinflusst die Mangelernährung die Genesung negativ. Ein eingeschränkter Ernährungsstatus ist mit einer höheren Infektions- und Komplikationsrate, längerer Liegedauer und damit mit geringerer Lebensqualität und höherer Mortalität assoziiert [2]. Die damit verbundenen sozialen und ökonomischen Faktoren sind eine Herausforderung für die einzelnen Betreuungseinrichtungen und das gesamte Gesundheitssystem [3–5].

In der wissenschaftlichen Literatur wird die Problematik der Mangelernährung bereits seit den 1970er-Jahren beschrieben [6, 7]. Bis heute ist das Problem jedoch nicht gelöst. In rezenten Studien wird noch immer eine Mangelernährungsprävalenz von 20–40 % bei stationärer Aufnahme gefunden [8–11]. Diese Situation kann sich während des stationären Aufent-

halts weiter verschlechtern: 30–70 % der internistischen und 50–90 % der chirurgischen Patienten nehmen während des stationären Aufenthalts ungewollt ab [12].

Die Gründe für die nahezu unverändert hohe Prävalenz und die untergeordnete Bedeutung der Ernährungsmedizin im Behandlungsprozess sind vielfältig. Zu nennen sind u. a.:

- Eine fehlende, einheitliche, allgemein akzeptierte Definition der Mangelernährung (Tab. 1) [13].
- Unterschiedliche Diagnosemethoden [13].
- Nicht-Essen wird oft von Behandlern und Patienten als nicht behandlungsbedürftiger Bestandteil einer Erkrankung akzeptiert.
- Ein fehlender, unmittelbar sichtbarer Zusammenhang zwischen ernährungsmedizinischer Intervention und Genesung.
- Mangelernährte Patienten sind, im Gegensatz zu Schmerzpatienten, still, oft apathisch.

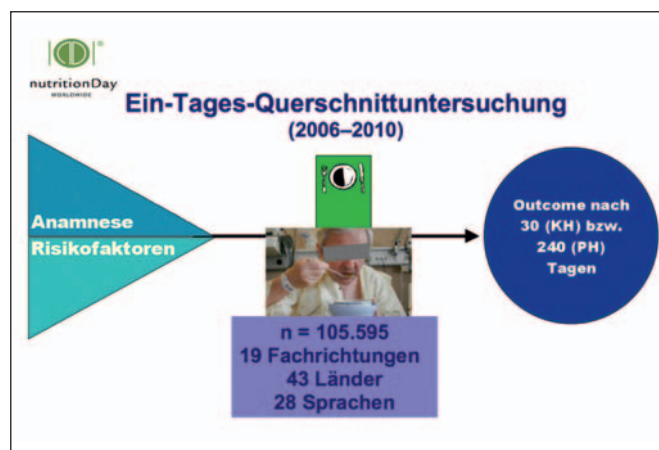


Abbildung 1: Methodik des nutritionDay im Krankenhaus (KH) und Pflegeheim (PH). n = 105.595 (Stand 28.02.2011).

Eingelangt am 18. April 2011; angenommen nach Revision am 27. April 2011;
Pre-Publishing Online am 5. August 2011

Aus der ¹Universitätsklinik für Innere Medizin III und dem ²Institut für Medizinische Statistik, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: PD Dr. rer. nat. Karin Schindler, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: karin.schindler@meduniwien.ac.at

■ Mangelernährung und Gesundheitspolitik

Mittlerweile haben auch verschiedene politische Gremien in Europa auf das Problem der krankheits- und altersassoziierten Mangelernährung hingewiesen und festgehalten, dass die Zahl der mangelernährten Patienten inakzeptabel hoch ist [15, 16]. Strategische Maßnahmen zur Gesundheitsförderung und -fürsorge in Europa müssen auch die Prävention und Behandlung der Mangelernährung von Patienten und Pflegeheimbewohnern einschließen [17]. In der sehr umfassenden Resolution des Europarates zur „Verpflegung und Ernährungsversorgung in Krankenhäusern“ [15] wird konkret definiert, welche Maßnahmen nötig sind, um die ernährungsmedizinische Betreuung mangelernährter Patienten zu verbessern. Diese Resolution hat jedoch lediglich einen normativen Einfluss auf die Praxis in den Mitgliedstaaten.

■ nutritionDay im Krankenhaus und in Pflegeheimen

In den ernährungsmedizinischen Fachgesellschaften wurde erkannt, dass ein wesentlicher Faktor für die Verbesserung der Situation die Sensibilisierung der Behandler, der Patienten und ihrer Angehörigen ist. Um diese Sensibilisierung zu erreichen, hat die „Österreichische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Ernährung“ (AKE) gemeinsam mit der „European Society of Clinical Nutrition“ (ESPEN) die Initiative „nutritionDay“ in Krankenhäusern und Pflegeheimen ins Leben gerufen. Weitere Ziele des seit 2006 jährlich stattfindenden Projekts sind die Schaffung einer einheitlich erhobenen Datenbasis und eines Instruments zur Qualitätssicherung der Ernährungsversorgung.

Methodik

Der nutritionDay ist eine Ein-Tages-Querschnittsuntersuchung und Outcome-Evaluation nach 30 Tagen (Abb. 1).

Datenerhebung

Im Zentrum der Datenerhebung steht die Organisationseinheit der Krankenhaus- (Pflegeheim-) Station. Mit 5 Fragebögen werden folgende Handlungsfelder evaluiert:

Tabelle 1: Definitionen Unter- und Mangelernährung. Nach [14].

Mangelernährung	Unterernährung
Krankheitsassoziierter Gewichtsverlust: signifikanter Gewichtsverlust mit Zeichen der Krankheitsaktivität	Verringerte Energiespeicher
Proteinmangel: Verringerung des Körperproteins (Muskelmasse, Plasmaproteine)	
Spezifischer Nährstoffmangel: Defizit an essenziellen Nährstoffen	

Bogen 1: Organisation und Struktur der Station.

Bogen 2: Patientenprofil und ernährungstherapeutische Maßnahmen.

Bogen 3a/b: Direkte Befragung des Patienten zum Essverhalten und zur individuellen Nahrungsaufnahme am nutritionDay. Diese direkte Befragung der Patienten nach ihrem Essverhalten in diesem Projekt ist einzigartig.

Bogen 4: Einen Monat nach dem nutritionDay (auf der Intensivstation nach 60 d, im Pflegeheim nach 6 Monaten) wird für jeden Patienten das Outcome (wie Entlassung nach Hause oder ins Heim, Wiederaufnahme oder Mortalität) dokumentiert.

Die Fragebögen sind in 30 Sprachen als Download auf der Website <http://www.nutritionday.org/index.php?id=83> verfügbar.

Die Grundlage für einen aussagekräftigen Benchmark-Bericht ist die möglichst vollständige Erfassung der am nutritionDay auf der Station behandelten Patienten und eine vollständige Outcome-Erhebung.

Berichte

Die Station erhält einen Benchmark-Bericht, der die Stationsdaten mit jenen des Gesamtkollektivs der gleichen Fachrichtung vergleicht. Die Wiederholung des nutritionDays ermöglicht der jeweiligen Station den Vergleich mit sich selbst und die Beurteilung der Effizienz von eventuell gesetzten Maßnahmen (Abb. 2). In diesem Sinne ist eine jähr-

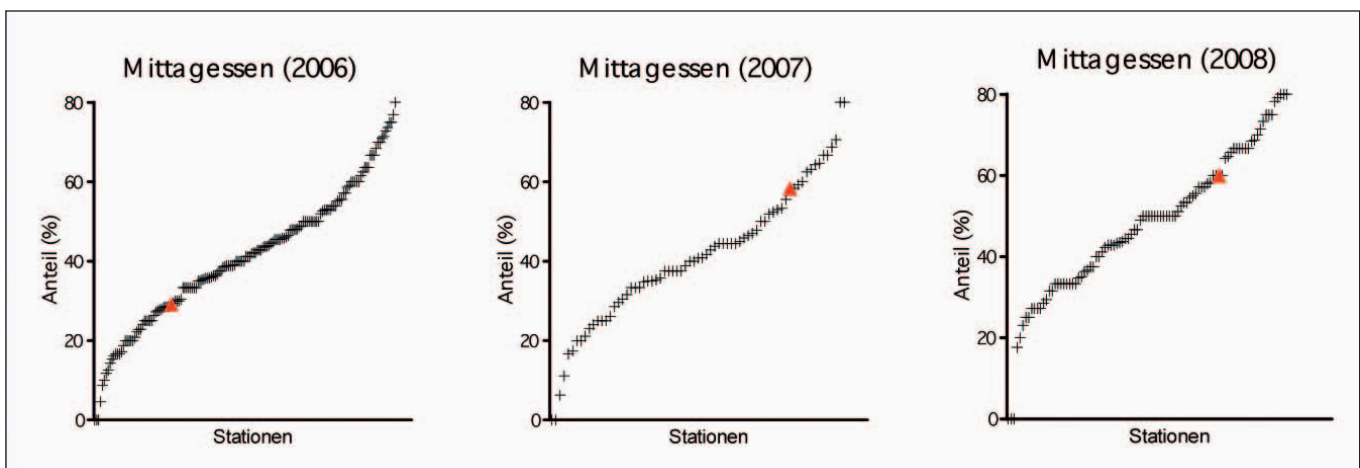


Abbildung 2: Prozentueller Anteil der Patienten aller internistischen Stationen, die das komplette Mittagessen gegessen haben. Rotes Dreieck: Ausgewählte Station, die in 3 Jahren am nutritionDay teilgenommen hat. Diese Abbildung wurde von M. Hiesmayr 2009 bei der ESPEN-Konferenz in Prag im Rahmen des Vortrags „Fight against malnutrition“ präsentiert.

Tabelle 2: Ausmaß ernährungstherapeutischer Interventionen am nutritionDay 2006. Nach [19].

Prozent der konsumierten Mahlzeit	Spezielle Diät	Trinknahrung	Künstliche Ernährung
100	15 %	1 %	9 %
25	18 %	3 %	14 %
Nichts, obwohl Essen möglich	14 %	1 %	28 %

liche Teilnahme auch ein Qualitätssicherungsinstrument. Bei Teilnahme von > 5 Stationen pro Krankenhaus bzw. Land (um die Anonymität der Station zu gewährleisten) werden die Daten auch zu einem Zentrums- bzw. Länderbericht zusammengefasst.

Der nutritionDay wurde 2010 bereits zum fünften Mal wiederholt. Insgesamt wurden bisher > 100.000 Patienten in > 40 Ländern evaluiert.

■ Ergebnisse des nutritionDay und Schlussfolgerungen für die klinische Routine

Mangelernährung trotz hohem BMI

Wie bereits in anderen Studien beobachtet, würde unter alleiniger Berücksichtigung des Body-Mass-Index zur Diagnose einer Mangelernährung das Problem der Mangelernährung dramatisch unterschätzt. In den Jahren 2007 und 2008 waren 74 % der Patienten normal- bzw. übergewichtig mit einem mittleren Body-Mass-Index (BMI) von 25,9 kg/m², 17 % waren sogar adipös. Lediglich 6 % hatten einen BMI < 18,5 kg/m² [18].

Risiko der Mangelernährung

Dem hohen Anteil normal- bzw. übergewichtiger Patienten am Gesamtkollektiv steht gegenüber, dass 45 % der Patienten einen ungewollten Gewichtsverlust in den vergangenen 3 Monaten angaben. 27 % der Patienten berichten eine deutlich reduzierte Nahrungsaufnahme in der Vorwoche. Am nutritionDay aßen < 50 % der Patienten das angebotene Essen komplett auf (27 % aßen die Hälfte und weitere 17 % ein Viertel oder gar nichts) [18, 19].

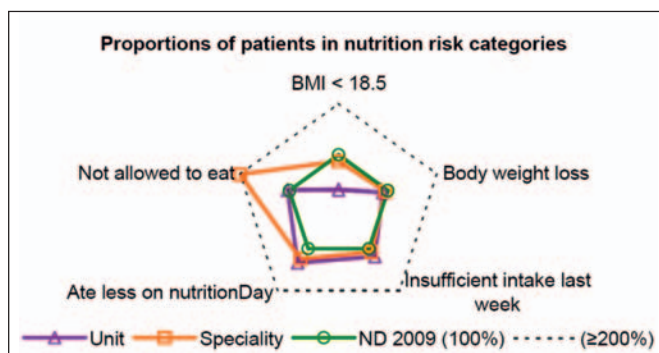


Abbildung 3: Anteil der Patienten auf einer chirurgischen Station in den Risikokategorien (BMI < 18,5 kg/m², ungewollter Gewichtsverlust, weniger Essen in der Vorwoche und am nutritionDay, medizinisch nötige Nüchternheit im Vergleich zum Gesamtkollektiv des nutritionDay und zu chirurgischen Stationen (gesamt)) im Jahr 2009. Beispiel aus einem chirurgischen Benchmark-Bericht. © nutritionDay. Diese chirurgische Station (violett) hat im Vergleich zum chirurgischen Gesamtkollektiv des nutritionDays (orange) weniger Patienten mit niedrigem BMI und weniger Patienten, die nüchtern sein müssen. In Hinblick auf Nahrungsaufnahme vor und am nutritionDay entspricht die Station der chirurgischen Gesamtpopulation.

Als Begründung für die reduzierte Essensaufnahme steht im Vordergrund der mangelnde Appetit, und nicht, wie von vielen erwartet, ein unzureichender Geschmack des Krankenhausessens.

Frauen, verglichen mit Männern, konsumieren signifikant häufiger nur die halbe Portion (Odds Ratio [OR] 1,22; 95 %-CI: 1,07–1,39; p < 0,002) [20]. Man muss sich die Frage stellen, ob der Nährstoffbedarf der Frauen, vor allem dann, wenn sie länger stationär aufgenommen sind, mit der angebotenen Kost gedeckt werden kann.

Insgesamt werden im Mittel > 20 % des gesamten angebotenen Essens pro Mahlzeit weggeworfen. Das hat Auswirkungen auf die Krankenhausökonomie – unnötig produziertes Essen kostet Geld, weggeworfenes Essen verursacht zusätzliche Kosten für die Müllentsorgung.

Hinsichtlich der Risikoindikatoren ungewollter Gewichtsverlust, Essen in der Vorwoche, Essen am nutritionDay und Body-Mass-Index < 18,5 kg/m² lässt sich ein Muster für die jeweiligen Fachrichtungen feststellen (z. B. großer Anteil nüchterner Patienten in der Chirurgie; Abb. 3). Allerdings besteht innerhalb der Fachrichtungen eine große Variabilität zwischen den Stationen (z. B. beim Anteil der Patienten, die die komplette Mittagsmahlzeit essen; Abb. 2).

Essen und die Assoziation zum Outcome

Von besonderer Bedeutung ist die Beobachtung, dass zwischen weniger Essen in der Vorwoche bzw. am nutritionDay (adjustiert für betroffene Organsysteme, Komorbidität, struk-

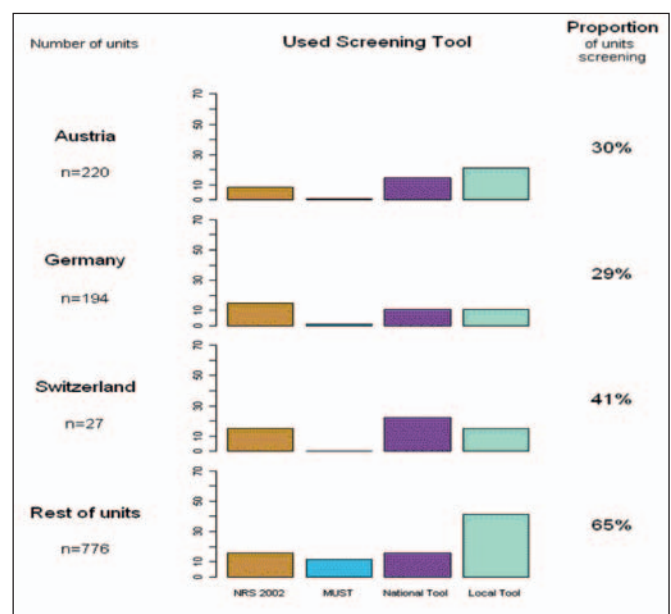


Abbildung 4: Screening in deutschsprachigen Krankenhäusern (NRS 2002: „Nutrition Risk Screening 2002“ [27], MUST: „Malnutrition Universal Screening Tool“ [22], modifizierte nationale bzw. lokale Instrumente; nutritionDay 2007–2008 [18]).

turelle Faktoren, Mobilität und Body-Mass-Index) und der Mortalität nach 30 Tagen eine Assoziation bestand (in der Vorwoche weniger als die Hälfte der üblichen Portion gegessen (Hazard Ratio [HR] 2,01; 95 %-CI: 1,47–2,75) und 25 % am nutritionDay essen (HR 1,97; 95 %-CI: 1,42–2,71). Das Mortalitätsrisiko war vergleichbar mit dem der onkologischen Patienten (HR 1,84; 95 %-CI: 1,46–2,31) [19].

■ Die Situation verbessern – aber wie?

Mangelernährungs-Screening

Um die Ernährungssituation der Patienten zu verbessern, müssten diejenigen mit einem Mangelernährungsrisiko entsprechend den Empfehlungen der Fachgesellschaften identifiziert und ernährungsmedizinisch betreut werden [21].

Das beginnt mit der Erkennung des Risikos bzw. der Mangelernährung. Zur Identifikation wird von den Fachgesellschaften ein Mangelernährungs-Screening bei stationärer Aufnahme empfohlen. Ein Mangelernährungs-Screening ist eine einfache schnelle Methode, um Patienten mit einem Risiko bzw. mangelernährte Patienten mittels Fragebogen und einem Scoring-System zu identifizieren. Das Screening kann ohne zusätzliche Ausbildung von Medizinern, Pflegepersonen oder Diätologen durchgeführt werden.

Für die Durchführung des Mangelernährungs-Screenings stehen im Wesentlichen 5 verschiedene Instrumente zur Verfügung: (1) das „Malnutrition Universal Screening Tool“ (MUST) [22], (2) das von der ESPEN empfohlene „Nutrition Risk Screening-2002“ (NRS-2002 [23]), (3) die von der AKE für Österreich adaptierte Version des NRS-2002 [24] und (4) der von einer holländischen Arbeitsgruppe entwickelte „Short Nutrition Assessment Questionnaire“ (SNAQ) [25] sowie (5) speziell für alte Patienten das „Mini Nutrition Assessment“ (MNA) [26]. Die Daten des nutritionDay zeigen, dass die routinemäßige Durchführung eines Mangelernährungs-Screenings bei stationärer Aufnahme die Chance erhöht, Risikopatienten zu erkennen (OR 1,32; 95 %-CI: 1,08–1,62; $p < 0,01$) [18].

In Österreich und Deutschland besteht deutlicher Handlungsbedarf beim Ernährungs-Screening. Nur jede dritte Station hatte eine Screening-Routine bei stationärer Aufnahme implementiert (in den skandinavischen Ländern 67 % der Stationen) (Abb. 4) [18]. Wie ein flächendeckendes Screening bei stationärer Aufnahme umgesetzt werden kann, zeigt das holländische Modell „sneller beter“ [28]. Auf Wunsch des Gesundheitsministers wurden die nötigen Materialien [29] entwickelt und verpflichtende Indikatoren für die Mangelernährung in den Leistungsbericht der Krankenhäuser aufgenommen [28]. Folgende Indikatoren werden verwendet und könnten auch in Österreich eingesetzt werden: Screening-Routine bei Aufnahme (ja/nein), verwendete Screening-Tools, Prozentsätze gescreener Patienten, Patienten mit moderater bzw. schwerer Mangelernährung.

Ernährungsmedizinische Interventionen

Selbstverständlich ist es nicht ausreichend, Risiko- bzw. mangelernährte Patienten zu erkennen: Das Erkennen muss eine entsprechende Intervention nach sich ziehen. Erste Maßnahmen sind das Planen und Monitieren der Nahrungs- und Energieaufnahme [15, 16, 21]. Auch hier zeigen die nutritionDay-

Tabelle 3: Mögliche Kennzahlen im Qualitätsmanagement

- Prozentsatz der gescreenten Patienten
- Prozentsatz der Patienten mit Problemen
- Anzahl der Tellerprotokolle
- Anzahl der Ernährungsberatungen/-schulungen
- Anzahl der richtig verordneten Kostform
- Anzahl der richtig ausgelieferten Kost
- Prozentsatz der verzehrten Mahlzeiten
- Dokumentation ernährungsmedizinischer Indikatoren und Maßnahmen im Entlassungsbrief

Daten einen Handlungsbedarf. Bei fast jedem zweiten Patienten war die tatsächlich aufgenommene Energiemenge geringer als geplant (Abb. 5). Weniger Essen führt jedoch nicht zwingend zu einer ernährungstherapeutischen Intervention (z. B. Anbieten von mit Energie bzw. Protein angereicherten Speisen, Trinknahrung, künstliche Ernährung) (Tab. 2).

Die nutritionDay-Daten machen deutlich, dass die ernährungsmedizinische Intervention auch von den Strukturen innerhalb der Organisationen abhängt. Die Chance, als mangelernährter Patient ein Protein-Supplement zu bekommen, war größer, wenn eine Diätassistentin auf der Station anwesend war (OR 1,9; 95 %-CI: 1,2–3,2), im Krankenhaus ein Ernährungsteam arbeitete (OR 1,2; 95 %-CI: 1,1–2,1) oder wenn auf der jeweiligen Station routinemäßig ein Mangelernährungs-Screening durchgeführt wurde (OR 1,9; 95 %-CI: 1,4–2,6) [18]. In Fachkreisen werden strukturelle Maßnahmen wie die Einführung von „protected mealtimes“ [30], flexiblere Bestell- und Ausliefersysteme oder das gemeinsame Essen der gehfähigen Patienten in einem „Speiseraum“ auf der Station diskutiert [31, 32].

nutritionDay als Teil des Qualitätsmanagements eines Krankenhauses

Die wiederholte Teilnahme an einem Benchmark-Projekt, wie dem nutritionDay oder dem holländischen Modell [33], macht Veränderungen sichtbar (Abb. 2) und unterstützt die Sensibilisierung für krankheitsassoziierte Mangelernährung [33].

Wünschenswert wäre es, entsprechende Kennzahlen im Qualitätsmanagement (ISO-Zertifizierung), KTQ (Kooperation

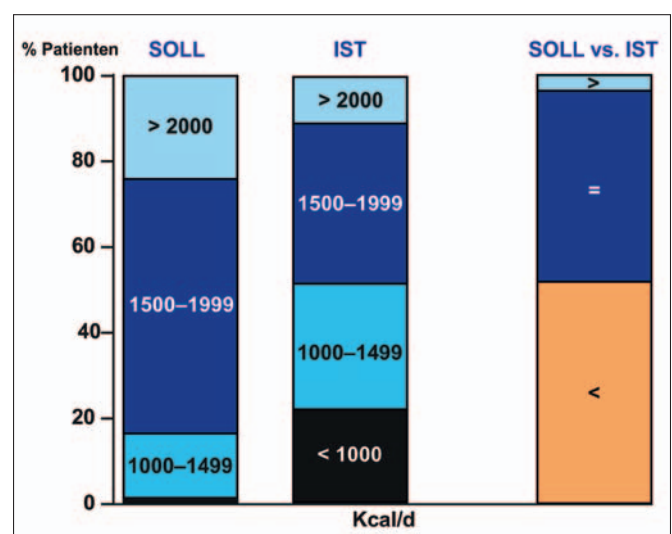


Abbildung 5: Geplante und tatsächliche Energieaufnahme (nutritionDay 2007–2008), $n = 21.007$. Nach [18].

für Transparenz und Qualität im Gesundheitswesen) bzw. in Qualitätszirkeln zu verankern (Tab. 3).

■ Relevanz für die Praxis

- Die krankheitsassoziierte Mangelernährung betrifft noch immer 20–40 % der stationären Patienten und ist mit einem negativen Outcome assoziiert.
- Ein schlechter Ernährungsstatus kann auch übergewichtige und adipöse Patienten betreffen.
- Bei stationärer Aufnahme sollte jeder Patient gewogen und hinsichtlich eines Mangelernährungsrisikos gescreent werden. Dafür stehen einfache und schnell durchführbare Screening-Methoden zur Verfügung.
- Die Nahrungsaufnahme von Risikopatienten sollte mittels Tellerprotokoll dokumentiert werden.
- Die ernährungstherapeutische Behandlung von Patienten mit Mangelernährung bzw. einem Risiko für eine Mangelernährung muss Teil der medizinischen Therapie sein.
- Strukturelle Maßnahmen wie flexiblere Bestellsysteme, ernährungsmedizinische Kennzahlen im Qualitätsmanagement, Dokumentation des Ernährungsstatus im Entlassungsbrief etc. können die Erkennung und Behandlung mangelernährter Patienten erleichtern.
- Die regelmäßige Teilnahme am „nutritionDay“ ermöglicht die Beurteilung der Ernährungsversorgung einer Station im zeitlichen Verlauf und den Vergleich mit anderen Stationen der gleichen Fachrichtung.

■ Interessenkonflikt

Die korrespondierende Autorin verneint einen Interessenkonflikt.

PD Dr. rer. nat. Karin Schindler

Ausbildung zur MTRA an der Universitätsklinik Frankfurt/Main, 1990–1996 Studium der Ernährungswissenschaft in Wien. 1999 Promotion zum Dr. rer. nat. an der Klinischen Abteilung für Immundefizienz der Universität Wien. Seit 2000 an der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien. Projektmanagement „nutritionDay worldwide“. 2011 Habilitation im Fach Stoffwechsel an der Medizinischen Universität Wien.



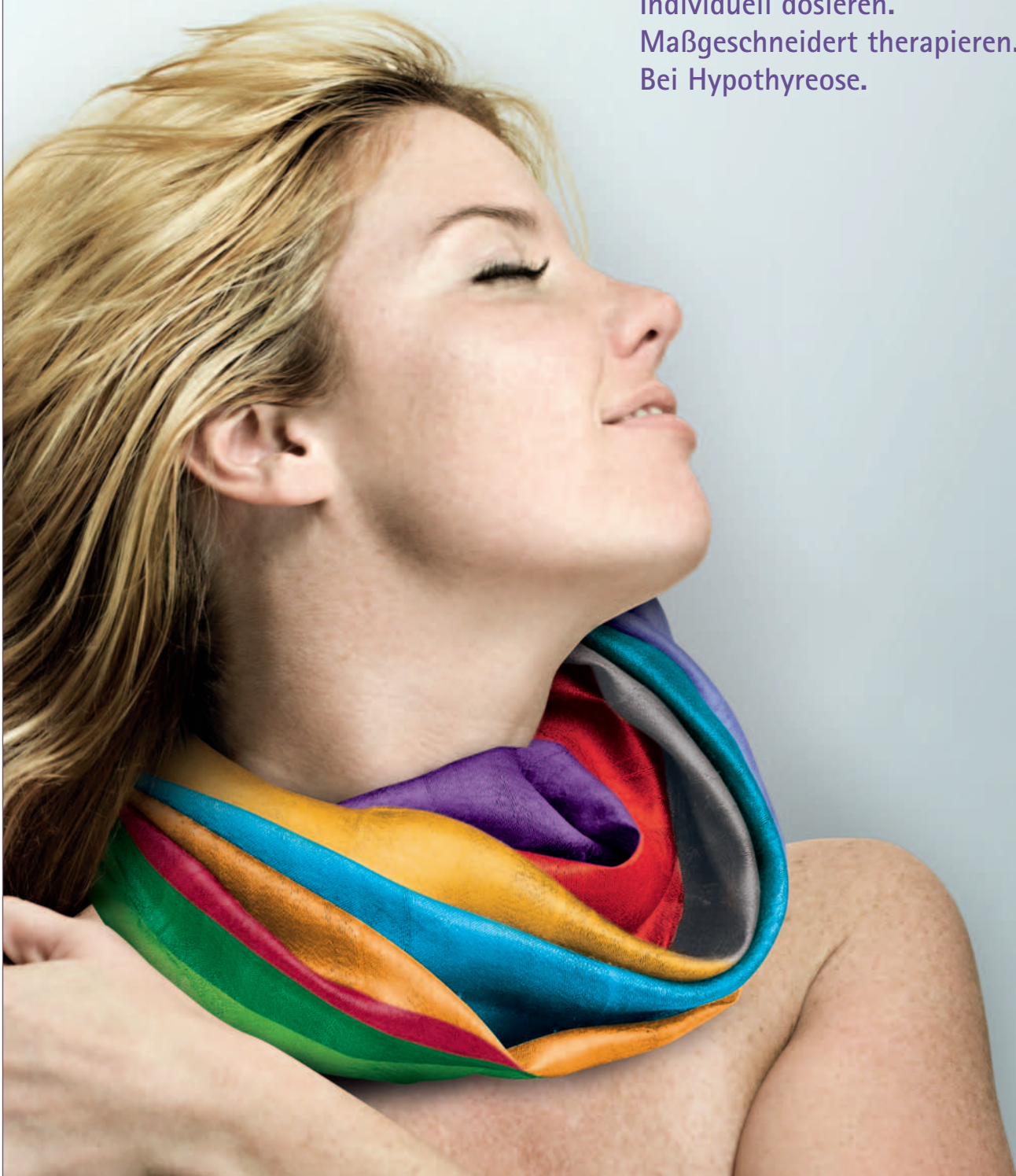
Literatur:

1. Schindler K, Sunder-Plassmann G. Protein-Energie Malnutrition und Organdysfunktion. Akt Ernährmed 2001; 26: 56–61.
2. Norman K, Pichard C, Lochs H, et al. Prognostic impact of disease-related malnutrition. Clin Nutr 2008; 27: 5–15.
3. Russell C. The impact of malnutrition on healthcare costs and economic considerations for the use of oral nutritional supplements. Clin Nutr Suppl 2007; 2: 25–32.
4. Norman K, Pirlich M, Smoliner C, et al. Cost-effectiveness of a 3-month intervention with oral nutritional supplements in disease-related malnutrition: a randomised controlled pilot study. Eur J Clin Nutr 2011; 65: 735–42.
5. Elia M, Stratton RJ. A cost-utility analysis in patients receiving enteral tube feeding at home and in nursing homes. Clin Nutr 2008; 27: 416–23.
6. Bistrian BR, Blackburn GL, Hallowell E, et al. Protein status of general surgical patients. JAMA 1974; 230: 858–60.
7. Bistrian BR, Blackburn GL, Vitale J, et al. Prevalence of malnutrition in general medical patients. JAMA 1976; 235: 1567–70.
8. Dupertuis YM, Kossovsky MP, Kyle UG, et al. Food intake in 1707 hospitalised patients: a prospective comprehensive hospital survey. Clin Nutr 2003; 22: 115–23.
9. Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, et al. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults. Br J Nutr 2004; 92: 799–808.
10. Rasmussen HH, Kondrup J, Staun M, et al. Prevalence of patients at nutritional risk in Danish hospitals. Clin Nutr 2004; 23: 1009–15.
11. Imoberdorf R, Meier R, Krebs P, et al. Prevalence of undernutrition on admission to Swiss hospitals. Clin Nutr 2010; 29: 38–41.
12. Stratton R, Green CJ, Elia M. Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment. CABI Publishing, Oxon, 2003.
13. Kyle UG, Kossovsky MP, Karsegard VL, et al. Comparison of tools for nutritional assessment and screening at hospital admission: a population study. Clin Nutr 2006; 25: 409–17.
14. Pirlich M, Schwenk A, Müller MJ, et al. DGE-M-Leitlinie Enterale Ernährung: Ernährungsstatus. Akt Ernähr Med 2003; 28: 10–25.
15. Council of Europe Committee of Ministers. Resolution ResAP(2003)3 on food and nutritional care in hospitals. 2003. http://www.ake-nutrition.at/uploads/media/Resolution_ResAP__2003_3_deutsch.pdf [gesehen 14.04.2011].
16. EU-Declaration: Stop disease-related malnutrition and diseases due to malnutrition! Prague/Czech Republic: 12. June 2009. <http://www.european-nutrition.org> [gesehen 14.04.2011].
17. Peterle A. Gemeinsam für die Gesundheit: ein strategischer Ansatz der EU für 2008–2013 P6_TA(2008)0477. In: Ausschuss für Umweltfragen V u L. Europäisches Parlament, Brüssel, 2008.
18. Schindler K, Pernicka E, Laviano A, et al.; nutritionDay Audit Team. How nutritional risk is assessed and managed in European hospitals: a survey of 21007 patients. Findings from the 2007–2008 cross-sectional nutritionDay survey. Clin Nutr 2010; 29: 552–9.
19. Hiesmayr M, Schindler K, Pernicka E, et al.; nutritionDay Audit Team. Decreased food intake is a risk factor for mortality in hospitalised patients: The NutritionDay survey 2006. Clin Nutr 2009; 28: 484–91.
20. Schindler K, Hiesmayr M, Pernicka E. Gender differences in nutritional care and energy intake indicated by caregivers results of the NutritionDay study. Clin Nutr Suppl 2010; 5: 213.
21. Lochs H, Valentini L, Schütz T, et al. ESPEN guidelines on adult enteral nutrition. Clin Nutr 2006; 25: 177–360.
22. British Association for Parenteral and Enteral Nutrition BAPEN. Malnutrition universal screening tool (MUST). 2003. <http://www.bapen.org.uk> [gesehen 14.04.2011].
23. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamborg O, et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clin Nutr 2003; 22: 321–36.
24. Druml W, Jadm K, Roth E. AKE Empfehlungen für die parenterale und enterale Ernährungstherapie des Erwachsenen Ernährungsscores. 3. Aufl. Österreichische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Ernährung, Wien, 2004.
25. Kruizenga HM, Seidell JC, de Vet HC, et al. Development and validation of a hospital screening tool for malnutrition: the short nutritional assessment questionnaire (SNAQ). Clin Nutr 2005; 24: 75–82.
26. Mini Nutritional assessment. http://www.mna-elderly.com/mna_forms.html [gesehen 14.04.2011].
27. Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. Clin Nutr 2003; 22: 415–21.
28. Prestatie-indicator ondervoeding: screening en behandeling. <http://www.stuurgroep-ondervoeding.nl/index.php?id=32> [gesehen 14.04.2011].
29. Kruizenga HM, Wierdsma NJ, van Bokhorst MA, et al. Screening of nutritional status in The Netherlands. Clin Nutr 2003; 22: 147–52.
30. Dickinson A, Welch C, Ager L. No longer hungry in hospital: improving the hospital mealtime experience for older people through action research. J Clin Nurs 2008; 17: 1492–502.
31. Allison SP. Hospital food as treatment. Clin Nutr 2003; 22: 113–4.
32. Hansen MF, Nielsen MA, Biltz C, et al. Catering in a large hospital – does serving from a buffet system meet the patients' needs? Clin Nutr 2008; 27: 666–9.
33. Meijers JM, Candel MJ, Schols JM, et al. Decreasing trends in malnutrition prevalence rates explained by regular audits and feedback. J Nutr 2009; 139: 1381–6.

Euthyrox® – Passt einfach.

Levothyroxin

Individuell dosieren.
Maßgeschneidert therapieren.
Bei Hypothyreose.



25 µg

50 µg

75 µg

88 µg

100 µg

112 µg

125 µg

137 µg

150 µg

175 µg

200 µg

EU-10/09-CVC-08-D

Fachkurzinformation siehe Seite 40

Hyponatriämie/Hybernatriämie: Diagnose und Therapie basierend auf der Analyse von physiologischen Regulationsmechanismen

C. Schwarz¹, G. Lindner²

Kurzfassung: Störungen des Wasserhaushaltes sind vor allem bei hospitalisierten Patienten häufig anzutreffen. Nur eine erhebliche Beeinträchtigung der Regulationsmechanismen zur Steuerung des Wasserhaushaltes führt letztendlich zu einem Anstieg oder Abfall der Serum-Natriumkonzentration in den pathologischen Bereich. Die Ätiologie der Dysnatriämie unterscheidet sich davon, ob diese im Krankenhaus oder zu Hause erworben wurde. Hypernatriämien entstehen durch eine Störung des Durstmekanismus oder der Möglichkeit zu trinken, welche von einer Störung der Harnkonzentrationsmechanismen oder vom Verlust von hypotonen Flüssigkeiten begleitet werden. Im Krankenhaus führt die Substitution von hypotonen Flüssigkeitsverlusten durch in Relation dazu hypertone Lösungen ebenfalls zu Hypernatriämien. Für die Entstehung einer Hyponatriämie ist fast immer eine (inadäquate) Ausschüttung von Vasopressin verantwortlich, da dieses zu einer Retention von Wasser durch die Stimulation der Harnkonzentr

trierung führt. Die Zufuhr von hypotonen Lösungen alleine ohne Vasopressinausschüttung führt nur dann zur Hyponatriämie, wenn sehr große Mengen zugeführt werden. Für die Differenzialdiagnose und Therapie der Dysnatriämien ist neben der Erhebung des Volumenstatus auch eine Analyse der renalen Wasserelimination eine Notwendigkeit. Diese Analyse basiert auf den physiologischen Grundprinzipien der Regulation des Wasserhaushaltes.

Schlüsselwörter: Hyponatriämie, Hypernatriämie, Osmolalität, Vasopressin, Harn Elektrolyte

Abstract: Hypo/Hybernatriemia – A Physiological Approach. Disturbances of the water metabolism are frequently observed in hospitalized patients. Only severe pathologies in the regulation of water metabolism can lead to a change in the serum-sodium level. There is a substantial etiological difference between outpatient and hospital-acquired dysnatremias. The development of hypernatremia based on the

insufficiency to get water is often accompanied by a disturbance of the urinary concentration mechanisms and hypotonic fluid losses. Hospitalized patients often develop hypernatremia due to an inadequate substitution of hypotonic fluid losses by hypertonic fluids. Most cases of hyponatremia are caused by (inappropriate) stimulation of vasopressin because vasopressin enhances the renal retention of electrolyte-free water. In conditions without vasopressin secretion, very large amounts of hypotonic fluids have to be administered to induce hyponatremia. For the correct diagnosis and therapy of dysnatremia the current volume status and renal regulation of water elimination have to be known. Both factors have to be interpreted in concordance with the physiological regulation mechanisms. **J Klin Endokrinol Stoffw 2011; 4 (4): 30–34.**

Key words: hyponatremia, hypernatremia, osmolality, vasopressin, urine electrolytes

■ Einleitung

Der Wasserhaushalt des Körpers wird über eine Gehirn-Nieren-Achse reguliert. Das Gehirn arbeitet als Sensor für Veränderungen im Wasserhaushalt und steht in Beziehung zum Durstzentrum und zu den Vasopressin produzierenden Regionen. Der Wirkungsort von Vasopressin ist die Niere, welche durch die An- oder Abwesenheit des Hormons die Ausscheidung von Wasser variiert. Ziel der Regulationsorgane ist es, eine konstante Osmolalität in den Körperflüssigkeiten des Extra- und Intrazellularraums aufrechtzuerhalten und damit das Zellvolumen zu stabilisieren. Veränderungen der Osmolalität im Extrazellularraum würden durch eine Zellschrumpfung oder -schwellung zu einer erheblichen Funktionsstörung der Körperzellen führen [1–3].

Natrium ist das Ion mit der höchsten extrazellulären Konzentration und bestimmt damit auch die Osmolalität im Extrazellularraum (EZR). Die Regulation der Osmolalität im EZR

erfolgt durch Messung der Osmolalität im Hypothalamus. Steigt die Osmolalität über einen bestimmten Schwellenwert an (Plasma-Osmolalität von ca. 280 mosmol/kg), so wird Vasopressin in der Hypophyse ausgeschüttet. Dies bewirkt in der Niere eine vermehrte Expression von Aquaporinen und Harnstofftransportern, was letztendlich eine vermehrte Resorption von elektrolytfreiem Wasser und damit eine Harnkonzentrierung bewirkt [4]. Laborchemisch kann man dann einen Anstieg der Harnosmolalität auf > 300 mosmol/kg beobachten. Eine maximale Vasopressinausschüttung ist bei einer Harnosmolalität > 800 mosmol/kg gegeben. Die Harnosmolalität ist also das Spiegelbild der Wirkung von Vasopressin und macht damit die direkte Messung von Vasopressin weitgehend unnötig. Die Bestimmung von Vasopressin macht nur bei Verdacht auf eine Vasopressinresistenz Sinn. Sinkt hingegen die Plasmaosmolalität auf ca. < 275 mosmol/kg ab, so wird kein Vasopressin mehr ausgeschüttet. Die Harnosmolalität sinkt auf ihren niedrigsten Wert (ca. 50 mosmol/kg) ab und eine Wasserdiurese entsteht. Neben der Sekretion von Vasopressin spielt auch die Entwicklung des Durstgefühls eine zentrale Rolle in der Regulation des Wasserhaushaltes. Individuell unterschiedlich beginnt der Mensch ab einer Plasmaosmolalität von 288–294 mosmol/kg ein Durstgefühl zu entwickeln [5]. Alle Flüssigkeiten, welche getrunken werden, sind hypoton im Vergleich zur Plasma-Osmolalität und führen deshalb zu einer Absenkung der Plasma-Osmolalität.

Der Wasserhaushalt kann nicht unabhängig vom Natriumhaushalt betrachtet werden. Der Natriumhaushalt ist zur Auf-

Eingelangt am 21. Februar 2011; angenommen am 13. Juli 2011; Pre-Publishing Online am 30. August 2011

Aus der ¹Klinischen Abteilung für Nephrologie und Hämodialyse, Medizinische Universität Graz, Österreich, und der ²Univ.-Klinik für Nephrologie und Hypertonie, Inselspital Bern, Universität Bern, Schweiz

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Christoph Schwarz, Klinische Abteilung für Nephrologie und Hämodialyse, Klinische Abteilung für Nephrologie und Hämodialyse, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 27; E-Mail: christoph.schwarz@klinikum-graz.at

rechterhaltung unseres extrazellulären Volumens notwendig. Druckrezeptoren im Gefäßsystem aktivieren bei Zeichen des Volumenmangels natriumretinierende Mechanismen (Renin-Angiotensin-Aldosteron) und führen dadurch zur Erhöhung des extrazellulären Volumens. Einen maximalen Effekt der natriumretinierenden Mechanismen sieht man, wenn die Harnnatriumkonzentration $< 20 \text{ mmol/l}$ abfällt. Bei schwerem Volumenmangel wird zusätzlich auch Vasopressin ausgeschüttet, was den Volumeneffekt verstärken soll. Andererseits werden bei Hypervolämie Peptide (ANP, BNP) produziert, welche über die Hemmung der Natriumresorption im Tubulusapparat der Niere zu einer Natriurese und damit Korrektur des Volumenhaushaltes führen [5]. Einen Überblick über die physiologischen Regulationsmechanismen des Natrium- und Wasserhaushaltes zeigt Tabelle 1.

■ Diagnostik

Für die Diagnostik der Dysnatriämien ist es notwendig, den Wasserhaushalt und den Volumenstatus zu beachten.

Für die Diagnostik der Störungen des Wasserhaushaltes ist die Messung der Serum-Osmolalität und des Serum-Natriums notwendig. Nur wenn die Abweichung des Serum-Natriums vom Normalwert von einer gleichsinnigen Änderung der Serum-Osmolalität begleitet wird, besteht eine echte Störung des Wasserhaushaltes. Eine Bestimmung der Harnosmolalität und der Harnnatriumkonzentration (eventuell auch des Harnkaliums) aus dem Spontanharn ist für die weitere Abklärung notwendig. Diese Basislaboranalyse ist absolut notwendig, um neben der korrekten Diagnose auch eine adäquate Therapie einleiten zu können. Zusätzlich muss der Volumenstatus des Patienten auch klinisch eingeschätzt werden (Beinödeme, trockene Schleimhäute, Puls und Blutdruck, zentraler Venendruck usw.) [6].

Die diagnostische Abklärung erfolgt nach den physiologischen Grundprinzipien der Regulation des Wasser- und Natriumhaushaltes (Tab. 1) [6, 7]. Dabei ist wichtig, dass die Parameter, welche im Harn bestimmt werden, keine klassischen Normalwerte wie im Serum aufweisen. Je nach Situation und Erkrankung des Patienten kann z. B. eine Harnosmolalität von 800 mosmol/kg als pathologisch oder physiologisch interpretiert werden. Die physiologische Reaktion auf eine Hyponatriämie wäre also eine Harnosmolalität $< 150 \text{ mosmol/kg}$, auf eine Hyponatriämie eine Harnosmolalität von $> 800 \text{ mosmol/kg}$. Ebenso ist eine Harnnatriumkonzentration $< 20 \text{ mmol/l}$ eine physiologische Reaktion auf eine Hypovolämie, eine Harnnatriumkonzentration $> 40 \text{ mmol/l}$ eine physiologische Reaktion auf eine Hypervolämie. Da eine schwere Hypovolämie auch eine Stimulation von Vasopressin verursacht, ist neben einem

Harnnatrium $< 20 \text{ mmol/l}$ auch eine Harnosmolalität $> 800 \text{ mosmol/kg}$ anzutreffen [8].

■ Hyponatriämie

Epidemiologie

Während die Anzahl der Patienten, welche mit einer Hyponatriämie stationär aufgenommen werden, eher klein ist (ca. 7 %), entwickeln bis zu 35 % der Patienten während des Aufenthaltes im Krankenhaus eine Hyponatriämie [9]. Neben der inadäquaten Flüssigkeitstherapie sind dafür oft vor allem Medikamente, wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Diuretika vom Thiazidtyp, verantwortlich.

Klinik

Bei der Hyponatriämie besteht ein relativer Überschuss an Wasser, welcher zu einer Zellschwellung führt. Die klinische Symptomatik ist abhängig vom Ausmaß und der Geschwindigkeit der Entwicklung der Hyponatriämie. Während bei einem akuten Abfall des Serum-Natriums $< 125 \text{ mmol/l}$ eine neurologische Symptomatik (Kopfschmerz, Schwindel etc.) zu erwarten ist, können Patienten, welche nur sehr langsam eine Hyponatriämie entwickeln, offensichtlich beschwerdefrei sein. Aber trotz der fehlenden neurologischen Symptomatik weisen diese Patienten ein höheres Sturzrisiko auf [10]. Zusätzlich ist bei Patienten mit chronischer Hyponatriämie eine erhöhte Frakturrate aufgrund einer Assoziation mit Osteoporose auffällig [11, 12].

Differenzialdiagnose

Eine klinische Symptomatik des Patienten kann sich nur entwickeln, wenn die Hyponatriämie, wie zu erwarten wäre, von einer Hypoosmolalität im Serum begleitet wird. Situationen, in welchen andere osmotisch wirksame Substanzen (Glukose, Triglyzeride, Proteine) im Überschuss vorhanden sind, führen zwar zu einem Abfall des Serum-Natriums, aber nicht zu einer Hypoosmolalität. Dieser Status wird als Pseudohyponatriämie bezeichnet und erfordert keine Therapie zur Korrektur der Hyponatriämie [13]. Eine Normalisierung des Serum-Natriums würde zu einer Hyperosmolalität im Serum führen und damit potenziellen Schaden anrichten.

Für die weitere Abklärung der Hyponatriämie ist entscheidend, wie diese entstanden ist: Dazu muss die Harnosmolalität bestimmt werden. In den meisten Fällen wird sich eine Harnosmolalität $> 150 \text{ mosmol/kg}$ finden, was eine Vasopressinwirkung bedeutet. Liegt die Harnosmolalität $< 150 \text{ mosmol/kg}$, so ist keine Vasopressinwirkung vorhanden und die renalen und zerebralen Kontrollstrukturen des Wasserhaushaltes sind intakt. Diese sehr seltenen Fälle der Hyponatriämie

Tabelle 1: Regulation des Wasser- und Natriumhaushalts. Mod. nach [5]

	Wasserhaushalt = Osmoregulation	Natriumhaushalt = Volumenregulation
Was wird gemessen?	Osmolalität	Gewebeperfusion
Wo wird gemessen?	Hypothalamus	Karotissinus, Vorhöfe
Effektorsystem	ADH, Durst	ANP; RAAS, ADH, Noradrenalin, Durst
Wirkung über	Harnosmolalität ($50\text{--}1200 \text{ mosmol/kg}$)	Harn [Na] ($5\text{--}250 \text{ mmol/l}$)

ADH: antidiuretisches Hormon (Vasopressin); ANP: atriales natriuretisches Peptid; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

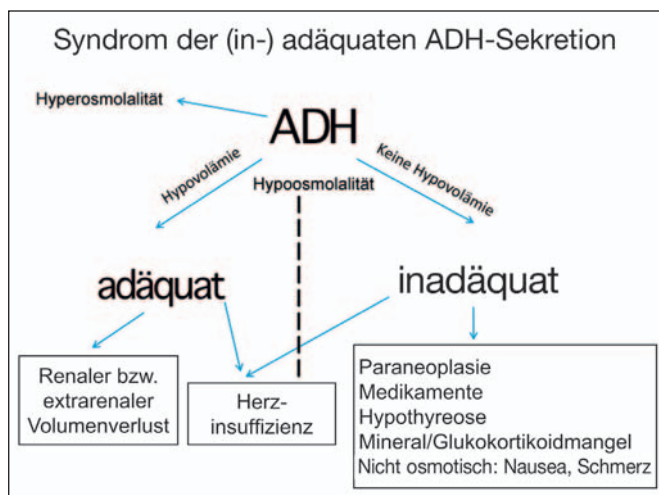


Abbildung 1: Syndrom der (in-) adäquaten ADH-Sekretion: Eine Sekretion von ADH (antidiuretisches Hormon) erfolgt, wenn eine Hyperosmolalität im Serum auftritt oder bei schwerer Hypovolämie. Fehlt eine Hypovolämie oder besteht eine Hyponatriämie, so ist die ADH-Sekretion als pathologisch zu werten.

sind meist mild ausgeprägt und entstehen durch eine extrem hohe Zufuhr von Wasser (Polydipsie) bei zumeist geringer Aufnahme von osmotisch wirksamen Substanzen (Salz, Eiweiß) [14]. Die maximale Menge an Wasser, welche täglich über die Niere eliminiert werden kann, ist die aufgenommene Menge an osmotischen Substanzen über die Nahrung (normal ca. 800 mosmol/d) dividiert durch die niedrigstmögliche Harnosmolalität (ca. 50 mosmol/kg), also im Normalfall ca. 16 l/Tag. Unterschreitet die Menge an osmotisch zugeführten Substanzen 300 mosmol/kg, dann darf die maximale Flüssigkeitszufuhr 6 l/Tag betragen [15]. Diese Hyponatriämien finden sich in der Literatur als „beer potomania“ und als „tea and toast syndrome“ [14].

Für Patienten mit einer Aktivierung des Vasopressinsystems ist in weiterer Folge die Evaluierung des Volumenstatus von Bedeutung. Liegt eine schwere Hypovolämie vor, so ist die Vasopressinausschüttung eine adäquate Reaktion des Körpers, die nach Stabilisierung des Volumenhaushaltes wieder verschwindet. Bei einem eu- oder hypervolämischen Patienten ist eine Harnosmolalität > 150 mosmol/kg bei vorhandener Hyponatriämie jedoch inadäquat, ein Syndrom der inadäquaten Vasopressinsekretion (SIADH) liegt vor [16].

Leber- und Herzinsuffizienz stellen eine Sonderform der inadäquaten Vasopressinsekretion dar. Bei diesen Patienten liegen oft ein Aszites, Beinödeme oder Pleuraergüsse vor, obwohl im arteriellen Blutkreislauf ein Volumenmangel herrscht (hypotone Blutdruckwerte), was sich auch durch ein Harnnatrium < 20 mmol nachweisen lässt. Die Vasopressinsekretion ist eine Notaktion des Körpers, um den Volumenstatus aufrechtzuerhalten, da die Volumenregulation für das Überleben wichtiger ist als die Osmoregulation. Eine Hyponatriämie bei Patienten mit Herz- oder Leberinsuffizienz ist deshalb auch ein negativ prognostischer Marker für das Überleben des Patienten [17, 18].

Eine weitere Sonderform des SIADH ist die durch Thiaziddiuretika induzierte Hyponatriämie. Thiaziddiuretika wirken

am distalen Tubulusapparat, welcher für die Dilution des Plasma-isoosmotischen Harns, der aus der Henle-Schleife kommt, verantwortlich ist. Wird dieser Teil des Tubulusapparates blockiert, so kann der Harn nicht mehr < 150 mosmol/kg verdünnt werden. In Kombination mit einer geringen Nahrungs-, jedoch hohen Flüssigkeitszufuhr entstehen dann sehr häufig Hyponatriämien. Vor allem ältere Frauen mit geringem Körpergewicht sind davon häufig betroffen [19].

Abbildung 1 gibt eine Zusammenfassung über die physiologische und pathologische Ausschüttung von Vasopressin (ADH).

Therapie der Hyponatriämie

Für die korrekte Therapie der Hyponatriämie ist die Einschätzung der Pathomechanismen am wichtigsten, welche zur Hyponatriämie geführt haben.

Im Allgemeinen sollten unter der Therapie der Hyponatriämie die Serum-Natriumwerte am besten 3–4×/Tag kontrolliert werden. Die maximale Korrekturrate sollte in jedem Fall < 10 mmol/l/Tag liegen. Nur bei einer gut dokumentierten Hyponatriämie, welche sich innerhalb von 48 Stunden entwickelt hat, kann man die Korrektur etwas rascher durchführen [3].

Bei Patienten mit schweren Hyponatriämien (Serum-Natrium < 120 mmol/l) mit klinischer Symptomatik ist die Verabreichung von NaCl 3 % (1–2 ml/kg/h) unter engmaschiger Kontrolle der Serum-Natriumwerte ohne vorhergehende Harnanalyse erlaubt.

Bei Patienten mit normalem oder hypervolämischem Volumenstatus ist die Therapie abhängig von der Harnosmolalität [20]. Vor allem beim SIADH kann die Harnosmolalität nicht nach unten reguliert werden, sodass sich die Harnosmolalität unabhängig von der Flüssigkeitstherapie nicht ändert. Es muss deshalb eine Flüssigkeit verabreicht werden, bei der die Osmolalität höher liegt als im Harn. Da beim SIADH die Harnosmolalität oft > 600 mosmol/kg liegt, muss deshalb NaCl 3 % infundiert werden. Zusätzlich kann man durch die Gabe von Schleifendiuretika die Harnkonzentrationsmechanismen der Niere stören, was zu einer Harnosmolalität von ca. 300 mosmol/kg führt (Isosthenurie) [21]. Für Patienten mit chronischer Hyponatriämie durch ein SIADH kann durch die Verabreichung eines Vasopressin-Rezeptorantagonisten (Aquaretics) eine bessere Lebensqualität und Kontrolle der Hyponatriämie erzielt werden [22]. Bislang konnte diese Erkrankung nur durch Therapie mit Schleifendiuretika, Verabreichung von Harnstoff und Flüssigkeitsrestriktion beherrscht werden [23].

Bei Patienten mit hypovolämischer Hyponatriämie ist die Verabreichung von NaCl 0,9 % notwendig. Als Hauptproblem bei der Therapie der hypovolämischen Hyponatriämie entpuppt sich der Wegfall der Vasopressinsekretion nach dem Ausgleich des Volumenmangels. Danach setzt eine Wasserdilution (Harnosmolalität < 100 mosmol/kg) und damit eine sehr rasche Korrektur der Hyponatriämie ein. In diesem Fall muss oft eine elektrolytfreie Infusionslösung (z. B. Glukose 5 %) verabreicht werden, um die maximale Korrekturrate, einen Anstieg des Serum-Natriums um > 10 mmol/Tag, nicht zu überschreiten [21].

■ Hyponatriämie

Epidemiologie

Die Hyponatriämie ist deutlich seltener anzutreffen als die Hyponatriämie. Die Anzahl der Patienten, welche mit einer Hyponatriämie stationär aufgenommen werden, ist kleiner (ca. 2 %) als die derjenigen, welche während des stationären Aufenthaltes eine Hyponatriämie entwickeln (10 %) [24]. Störungen des Durstempfindens bzw. die Unmöglichkeit, Flüssigkeit zuzuführen, sind neben einer inadäquaten Flüssigkeits- und Diuretikatherapie die Hauptursachen für eine Hyponatriämie [25].

Klinik

Ähnlich wie bei der Hyponatriämie präsentieren sich die Patienten mit einer neurologischen Symptomatik. In diesen Fall ist aber die Verminderung des Zellvolumens durch den Mangel an Wasser für die klinische Symptomatik verantwortlich.

Differenzialdiagnose

Da eine Hyponatriämie ein starkes Durstempfinden auslöst, entwickelt sich diese Elektrolytstörung nur bei schwerstkranken Menschen oder schlicht und einfach, wenn für den Menschen keine Möglichkeit besteht, selbstständig zu trinken. Bei intubierten Patienten z. B. muss der Mediziner das Durstzentrum des Patienten übernehmen [26]. Neben der Stimulation des Durstzentrums führt die Hyponatriämie auch zu einer Ausschüttung von Vasopressin. Steigt das Serum-Natrium $> 150 \text{ mmol/l}$ an, so sollte eine maximale Stimulation von Vasopressin erfolgen und damit die Harnosmolalität auf $> 800 \text{ mosmol/kg}$ ansteigen [27]. Eine Störung der Harnkonzentrationsfähigkeit trotz hoher Vasopressinspiegel ist neben dem Verlust von hypotonen Körperflüssigkeiten die Hauptursache für eine Hyponatriämie.

Auch bei der Hyponatriämie gilt es, zuerst den Volumenstatus des Patienten abzuklären. Die klassische Exsikkose ist die hypovolämische Hyponatriämie, bei der der Wasserverlust den Natriumverlust deutlich überwiegt. Eine vermehrte Perspiration oder Fieber sind die typischen Verluste von hypotonen Körperflüssigkeiten, die bei fehlender Substitution (durch Trinken) zu einer Hyponatriämie führen [25]. Bei diesen Patienten ist das Harn-Natrium meist $< 20 \text{ mmol/l}$ als Ausdruck der Hypovolämie. Eine Ausnahme besteht nur bei Einnahme von Diuretika, bei denen manchmal das Harn-Natrium $> 40 \text{ mmol/l}$ trotz Hypovolämie liegen kann.

Zur Abklärung der Hyponatriämie ist es auch wichtig, auf das Harnvolumen zu achten. Eine Polyurie wird oft als eine Harnmenge $> 2,5\text{--}3 \text{ l/Tag}$ angegeben und ist bei einer Hyponatriämie als Zeichen der Störung der Harnkonzentrierung zu bewerten [28]. Die Polyurie kann entweder durch eine osmotische Diurese oder eine Wasserdiurese entstehen. Eine osmotische Diurese kann durch Elektrolyte oder andere osmotisch aktive Substanzen, wie Glukose, verursacht werden. Eine osmotische Diurese durch Natrium kann z. B. nach einem akuten Nierenversagen mit vorangehender massiver Flüssigkeitsakkumulation beobachtet werden, ist in diesen Fall aber physiologisch [29]. Eine ausgeprägte Wasser- und Natriurese entsteht durch die Verabreichung von Schleifendiuretika. Dabei überwiegt aber die Wasserdiurese, sodass die Patienten

einer Hyponatriämie entwickeln können [30]. Wenn nach der Verabreichung von Schleifendiuretika eine starke Diurese einsetzt, sodass eine Flüssigkeitszufuhr indiziert ist, um einen zu hohen Flüssigkeitsverlust zu vermeiden, muss eine halbisotone Lösung zur Bilanzierung eingesetzt werden, um den Anstieg des Serum-Natriums vermeiden zu können.

Eine osmotische Diurese durch osmotische Substanzen, wie Glukose, Mannit oder Harnstoff (bei proteinreicher Ernährung), führt zu einem Verlust an elektrolytfreiem Wasser (über die Niere) und ebenfalls zur Entwicklung einer Hyponatriämie. Der Harn dieser Patienten weist eine Osmolalität von $300\text{--}600 \text{ mosmol/kg}$ auf. Zudem lassen sich auch große Mengen an Harnstoff oder Glukose ($> 250 \text{ mmol/l}$) nachweisen [29]. Die osmotische Diurese durch Natrium wird beim renalen Salzverlustsyndrom z. B. bei einem Aldosteronmangel beobachtet. Diese führt jedoch meist zu einer Hypo-, aber nicht Hyponatriämie. Der Hypokortisolismus führt hingegen über eine Vasopressinstimulation (wie SIADH) zur Hyponatriämie [31]. Eine Wasserdiurese (Harnosmolalität $< 150 \text{ mosmol/kg}$) entsteht bei fehlender Vasopressinproduktion oder Wirkung. Der Diabetes insipidus führt aber nur dann zu einer Hyponatriämie, wenn wiederum die Flüssigkeitszufuhr nicht ausreichend ist. Da diese Patienten einen isolierten Wasserverlust aufweisen, fehlt oft ein klinischer Hinweis auf eine Hypovolämie. Dies erklärt sich darin, dass nur ca. 5 % des Wasserverlustes aus dem Intravasalraum stammen, welcher für den Blutdruck verantwortlich ist. Die Basis zur Diagnostik eines Diabetes insipidus ist ein korrekt durchgeführter Durstversuch. Mit der Verabreichung von Vasopressin kann ein renaler von einem zentralen Diabetes insipidus unterschieden werden [32].

Vor allem bei Patienten an der Intensivstation kann auch eine hypervolämische Hyponatriämie beobachtet werden. Dabei spielt eine positive Natriumbilanz eine entscheidende Rolle. Diese kann durch die Verabreichung von hypertonen Flüssigkeiten (Natriumhydrogencarbonat 8,4 %), aber auch durch den Ersatz von Verlusten hypotoner Körperflüssigkeiten durch isotonen Lösungen entstehen [30].

Therapie

Ähnlich wie bei der Hyponatriämie sollte zuerst ein vorhandener Volumenverlust ausgeglichen werden. Die Verabreichung von modernen balancierten (gepufferten) Lösungen wie Ringer-Laktat oder Ringer-Acetat bietet sich insbesondere an, da die Natriumkonzentration dieser Lösungen mit $135\text{--}140 \text{ mmol/l}$ deutlich unter der von NaCl 0,9 % (Natrium 154 mmol/l) liegt. Parallel dazu kann bereits eine hypotone Flüssigkeit verabreicht werden [2]. Für die intravenöse Therapie ist Glukose 5 % die erste Wahl, wobei darauf geachtet werden muss, dass es unter dieser Therapie, v. a. bei Diabetikern, zu einer osmotischen Diurese und Polyurie kommen kann [27]. In diesem Fall kann auch eine halbisotone Kochsalzlösung (NaCl 0,45 %) über eine periphere Vene verabreicht werden. Die Gabe von Aqua dest. kann aufgrund der Gefahr der Hämolyse nicht über periphere Venen, jedoch über einen enteralen Zugang (Magen-sonde) erfolgen. Insgesamt ist es sehr zu empfehlen, die Substitution von freiem Wasser peroral zu forcieren.

Bei Patienten mit Diabetes insipidus kann aufgrund der fehlenden Hypovolämie meist sofort mit einer hypotonen Lösung

therapiert werden. Bei Diabetes insipidus centralis ist die Therapie mit Desmopressin zu empfehlen, welches s. c. oder über die Nasenschleimhaut verabreicht werden kann. In der Langzeittherapie des Diabetes insipidus renalis kann in manchen Fällen durch die Gabe eines Hydrochlorothiazids zumindest die Harnmenge reduziert werden [33]. Bei einer hypervolämischen Hypermatriämie muss mit einem Diuretikum eine negative Natriumbilanz zur Therapie der Hypervolämie erzielt werden. Parallel dazu werden hypotone Flüssigkeiten substituiert, um die Hypermatriämie auszugleichen.

Die Serum-Natriumwerte sollten um nicht mehr als 10 mmol/Tag gesenkt werden, um die Entwicklung eines Hirnödems zu vermeiden. Eine effektive Senkung des Serum-Natriums ist oft von einer raschen Besserung der neurologischen Symptomatik begleitet [2].

Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

Relevanz für die Praxis

Störungen des Wasserhaushaltes sind mit einer erheblichen Mortalität assoziiert und einerseits durch die Störung selbst, andererseits aber als Zeichen des Schweregrades der Erkrankung des Patienten zu interpretieren. Der inadäquate Umgang mit Elektrolytlösungen und Diuretika ist vor allem beim hospitalisierten Patienten ein Grund für das Auftreten einer Dysnatriämie. Die regelmäßige Kontrolle des Serum-Natriums vor allem beim kritisch kranken Patienten ist notwendig, um Störungen frühzeitig erkennen zu können.

PD Dr. med. Christoph Schwarz

2000 Promotion an der Universität Wien. Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der Universitätsklinik Wien und im KH der Elisabethinen Linz. Seit 2006 Facharzt für Innere Medizin, seit 2008 Additiv-fach Nephrologie. 2007 Habilitation an der Medizinischen Universität Innsbruck. Seit 2011 Oberarzt an der Klinischen Abteilung für Nephrologie und Hämodialyse der Medizinischen Universität Graz.



Literatur:

- Haussinger D, Roth E, Lang F, et al. Cellular hydration state: an important determinant of protein catabolism in health and disease. *Lancet* 1993; 341: 1330–2.
- Adrogué HJ, Madias NE. Hypermnatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1493–9.
- Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1581–9.
- Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al. Neuroendocrine control of body fluid metabolism. *Physiol Rev* 2004; 84: 169–208.
- Rose BD. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. 4th ed. McGraw-Hill, New York, 1994.
- Hoorn EJ, Halperin ML, Zietse R. Diagnostic approach to a patient with hyponatremia: traditional versus physiology-based options. *QJM* 2005; 98: 529–40.
- Halperin ML, Bohn D. Clinical approach to disorders of salt and water balance. Emphasis on integrative physiology. *Crit Care Clin* 2002; 18: 249–72.
- Milioniis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ* 2002; 166: 1056–62.
- Wald R, Jaber BL, Price LL, et al. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med* 2010; 170: 294–302.
- Renneboog B, Musch W, Vandemergel J, et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006; 119: e71–e78.
- Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, et al. Hyponatremia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 554–63.
- Kinsella S, Moran S, Sullivan MO, et al. Hyponatremia independent of osteoporosis is associated with fracture occurrence. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 275–80.
- Lai MY, Lin CC, Chung SL, et al. Milky plasma, diabetes, and severe hyponatremia. *Kidney Int* 2009; 75: 996.
- Thaler SM, Teitelbaum I, Berl T. "Beer potomania" in non-beer drinkers: effect of low dietary solute intake. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 1028–31.
- Berl T. Impact of solute intake on urine flow and water excretion. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1076–8.
- Decaux G, Musch W. Clinical laboratory evaluation of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1175–84.
- Samuel D. MELD-Na as a prognostic score for cirrhotic patients: Hyponatremia and ascites are back in the game. *J Hepatol* 2009; 50: 836–8.
- Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J* 2007; 28: 980–8.
- Clark BA, Shannon RP, Rosa RM, et al. Increased susceptibility to thiazide-induced hyponatremia in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1106–11.
- Adrogué HJ, Madias NE. Aiding fluid prescription for the dysnatremias. *Intensive Care Med* 1997; 23: 309–16.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007; 120: S1–S21.
- Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 705–12.
- Decaux G, Andres C, Gankam Kengne F, et al. Treatment of euvolemic hyponatremia in the intensive care unit by urea. *Crit Care* 2010; 14: R184.
- Lindner G, Funk GC, Schwarz C, et al. Hypermnatremia in the critically ill is an independent risk factor for mortality. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 952–7.
- Palevsky PM, Bhargava R, Greenberg A. Hypermnatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med* 1996; 124: 197–203.
- Polderman KH, Schreuder WO, Strack van Schijndel RJ, et al. Hypermnatremia in the intensive care unit: an indicator of quality of care? *Crit Care Med* 1999; 27: 1105–8.
- Halperin ML, Goldstein MB. Fluid, electrolyte and acid base physiology. 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia, 1999.
- Baylis PH, Gill GV. The investigation of polyuria. *Clin Endocrinol Metab* 1984; 13: 295–310.
- Oster JR, Singer I, Thattai L, et al. The polyuria of solute diuresis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 721–9.
- Lindner G, Kneidinger N, Holzinger U, et al. Tonicity balance in patients with hypernatremia acquired in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 674–9.
- Oelkers W. Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism. *N Engl J Med* 1989; 321: 492–6.
- Miller M, Dalakos T, Moses AM, et al. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med* 1970; 73: 721–9.
- Löffing J. Paradoxical antidiuretic effect of thiazides in diabetes insipidus: another piece in the puzzle. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2948–50.

Kinderleicht und einfach groß!

Die HumatroPen™ Familie:

Mehr Optionen für Sie und Ihre Patienten.

Der DIGITALE: HumatroPen 3

- Einer für alle 3 Ampullen
- Selbstkontrolle beim Einschalten
- Entlüftungserinnerung
- Injektionscountdown



Der ANALOGE: HumatroPen 6, 12, 24 mg

- Patientengerecht
- Sanfte Injektion
- Sehr flexibel
- 60 feinste Dosierschritte / Pen

Lilly

Antworten, auf die es ankommt.



Humatrope®
somatropin

Fachkurzinformation siehe Seite 37

Ein Hormon stellt sich vor: Corticotropin-Releasing Hormon

A. Luger

Corticotropin-Releasing Hormon (CRH) nimmt eine zentrale Rolle in der Reaktion des Organismus auf eine Bedrohung von außen ein. Es koordiniert die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, des autonomen Nervensystems und des Verhaltens, um ein Individuum optimal auf eine solche Bedrohung einzustellen. CRH ist ein in der Entwicklungsgeschichte in hohem Ausmaß konserviertes 41-Aminosäuren-Peptid, dessen Struktur erst 1981 aufgeklärt wurde. Die Aminosäuren-Sequenzen von Menschen und Ratten sind ident, CRH weist aber auch ein hohes Ausmaß an Homologie mit einer Reihe Peptiden von Nicht-Säugetern auf: Urotensin 1, Urocortin 1 sowie Sauvagine.

CRH wird vom paravertikalen Anteil des Nucleus paraventricularis des Hypothalamus bei physischem und psychischem Stress freigesetzt und erreicht den Hypophysen-Vorderlappen über das hypophysäre Portalsystem. CRH ist aufgrund der Verdünnung vom hypophysären Portalkreislauf in die große Zirkulation im peripheren Blut meist nicht nachweisbar, bei großen Belastungen können aber Konzentrationen knapp oberhalb der Nachweisbarkeitsgrenze gemessen werden. An den kortikotropen Zellen des Hypophysen-Vorderlappens bewirkt CRH die Freisetzung von ACTH, dieses wiederum stimuliert die Nebennierenrinde zur Produktion von Cortisol. Zusammen mit dem autonomen Nervensystem stellt Cortisol den Organismus auf eine adäquate Reaktion des Herz-Kreislauf-Systems, des Stoffwechsels und des zentralen Nervensystems auf einen Stressor ein: Es sollen alle Energieressourcen zur Bekämpfung des Angriffs bereitgestellt und das zentrale Nervensystem in Alarmbereitschaft gesetzt werden. Um den Organismus aber vor einer ebenso deletären überschießenden Stressantwort zu schützen und eine adäquate Stressantwort zu gewährleisten, drosseln steigende Cortisol-Konzentrationen über ein negatives Feedback sowohl die hypothalamische CRH-Freisetzung als auch die hypophysäre ACTH-Freisetzung.

Eine erhöhte CRH-Aktivität wurde bei Patienten mit Depression, Angstzuständen, Anorexia nervosa, Substanzabhängigkeiten und manchen Hochleistungssportlern ebenso wie beim posttraumatischen Stresssyndrom beschrieben. Bei letzterem sowie bei Patienten mit Depression wurden im Liquor cerebrospinalis erhöhte CRH-Konzentrationen gemessen. Hier scheint die negative Feedback-Inhibierung durch erhöhte Cortisol-Konzentrationen beeinträchtigt zu sein. Die ACTH-Antwort auf exogen verabreichtes CRH war bei depressiven Patienten vermindert.

Zentrale Verabreichung von CRH induziert angsttypische Verhaltensmuster, die durch gleichzeitige Infusion von CRH-Rezeptor-

(CRH-R-) Antagonisten aufgehoben werden können. Außerhalb des ZNS wurde CRH-Expression sowohl in Zellen des Immunsystems und der Haut, aber auch in Herz, Pankreas, Leber, Milz, Fettgewebe, Lunge, Ovar und Skelettmuskel beschrieben. Die Funktion von CRH in diesen Geweben ist noch nicht geklärt. Während des letzten Trimesters der Schwangerschaft stellen die Plazenta und fetale Membranen die Quelle der exponentiell ansteigenden CRH-Konzentrationen dar.

CRH entfaltet seine Wirkung über 2 Subtypen von CRH-Rezeptoren, CRH-R1 und CRH-R2, wobei für letzteren wiederum 3 verschiedene Isoformen beschrieben sind. CRH-Rezeptoren gehören zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Sie sind in sehr unterschiedlicher Ausprägung neben dem Hypothalamus und der Hypophyse auch im Thalamus, dem limbischen System, dem frontalen Kortex, den Basalganglien sowie dem Kleinhirn und Hirnstamm und Plexus choroideus nachzuweisen. Die Aktivierung der Hypophysen-Nebennieren-Achse erfolgt über CRH-R1. Der CRH-R2- α ist jene Isoform, die hauptsächlich im peripheren Gewebe wie Haut, Lunge, Nieren, Skelettmuskel und Gastrointestinaltrakt nachgewiesen worden ist. CRH-Knock-out (KO) und CRH-R1-KO-Mäuse weisen erniedrigte Glukokortikoid- und (inadäquat) normale ACTH-Konzentrationen auf, weiters eine verminderte Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse durch Stress, eine Atrophie des Nebennierenmarks und verminderte Ängstlichkeit.

Aufgrund der offenbar zentralen Rolle einer Überaktivität von CRH bei Depression und Angstzuständen sind sowohl peptidische als auch nicht-peptidische Liganden des CRH-Rezeptors entwickelt worden, die sich zum Teil im Stadium der klinischen Prüfung befinden. Bei einigen Substanzen wurde die klinische Erprobung aber aufgrund von gravierenden Nebenwirkungen eingestellt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass CRH eine zentrale Rolle bei der Stressantwort spielt. Übermäßige Beanspruchung der Stressantwort führt zu bleibenden Fehlfunktionen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse ebenso wie zu einer Beeinträchtigung kognitiver und emotionaler Funktionen. CRH-R-Antagonisten werden seit geraumer Zeit hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit bei der Therapie von Depression und Angststörungen geprüft und es ist anzunehmen, dass sie Eingang in das therapeutische Armamentarium dieser Erkrankungen finden werden.

Literatur:

1. Maier C, Kotzmann H, Luger A. CRH-Receptors and their ligands. In: Gaillard R (ed). The ACTH Axis. Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. Kluwer Academic Publishers, Boston-Dordrecht-New York-London, 2003; 65–83.
2. Schulkin J. Evolutionary conservation of glucocorticoids and corticotropin releasing hormone: behavioral and physiological adaptations. Brain Res 2011; 1392: 27–46.
3. Korsoi A, Baram TZ. The central corticotropin releasing factor system during develop-

ment and adulthood. Eur J Pharmacol 2008; 583: 204–14.

4. Holsboer F, Ising M. Central CRH system in depression and anxiety – evidence from clinical studies with CRH receptor antagonists. Eur J Pharmacol 2008; 583: 350–7.

5. Bonfiglio JJ, Inda C, Refojo D, et al. The corticotropin-releasing hormone network and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: molecular and cellular mechanisms involved. Neuroendocrinology 2011; 94: 12–20.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Anton Luger

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel

Universitätsklinik für Innere Medizin III

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien

Währinger Gürtel 18–20

E-Mail:

anton.luger@meduniwien.ac.at

1. Goldstein B, Feinglos M, Luncford J, et al; for the sitagliptin 036 study group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin.
2. Daten von MSD Österreich
3. Nauck M, Meininger G, Sheng D, et al; for the 024 Study Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared to the sulfonylurea, glipizide, in patients with the type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized doubleblind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab 2007; 9: 194–205.

Bezeichnung der Arzneimittel

Velmetia 50 mg/850 mg Filmtabletten, Velmetia 50 mg/1000 mg Filmtabletten

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 50 mg Sitagliptin (als Phosphat 1 H₂O) und 850 mg Metforminhydrochlorid. Jede Tablette enthält 50 mg Sitagliptin (als Phosphat 1 H₂O) und 1.000 mg Metforminhydrochlorid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose (E 460); Povidon K29/32 (E 1201); Natriumdodecylsulfat, Natriumstearyl fumarat. **Tablettenüberzug:** Poly(vinylalkohol); Macrogol 3350; Talkum (E 553b); Titandioxid (E 171); Eisen(III)-oxid (E 172); Eisen(II,III)-oxid (E 172). **Anwendungsgebiete:** Für Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus: Velmetia ist zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten indiziert, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden. Velmetia ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (z. B. als Dreifachtherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken. Velmetia ist als Dreifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma (PPAR γ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidin) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen die jeweils höchste vertragene Dosis von Metformin und einem PPAR γ -Agonisten nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken. Velmetia ist auch zusätzlich zu Insulin (d. h. als Dreifachtherapie) indiziert als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken. **Gegenanzeigen:** Velmetia ist kontraindiziert bei Patienten mit: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile diabetischer Ketoazidose, diabetischem Präkoma mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) akuten Erkrankungen, welche die Nierenfunktion beeinflussen können, wie: – Dehydratation – schweren Infektionen – Schock – intravasculäre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln – akuten oder chronischen Erkrankungen, die eine Gewebephypoxie verursachen können, wie: ◦ Herz- oder Lungeninsuffizienz ◦ kürzlich stattgefundenen Myokardinfarkt ◦ Schock – Leberfunktionsstörung – akuter Alkoholvergiftung, Alkoholismus – Stillzeit. **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit:** Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Sitagliptin bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben Hinweise auf reproduktionstoxische Effekte bei hohen Dosen von Sitagliptin. Die begrenzten Daten, die vorliegen, lassen vermuten, dass die Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen nicht mit einem erhöhten Risiko für angeborene Missbildungen assoziiert ist. Tierstudien mit Metformin zeigten keine schädlichen Effekte auf Schwangerschaft, embryonale oder fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung. Velmetia sollte in der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Wenn eine Patientin einen Kinderwunsch hat oder schwanger wird, sollte die Behandlung mit Velmetia unterbrochen werden und so schnell wie möglich auf eine Therapie mit Insulin umgestellt werden. Es wurden keine Studien zu säugenden Tieren mit der Kombination der Wirkstoffe von Velmetia durchgeführt. In Tierstudien, die zu den einzelnen Wirkstoffen durchgeführt wurden, wurde jedoch gezeigt, dass sowohl Sitagliptin als auch Metformin in die Milch säugender Ratten übergehen. Metformin geht in kleinen Mengen in die menschliche Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Sitagliptin in die menschliche Muttermilch übergeht. Daher darf Velmetia während der Stillzeit nicht eingenommen werden. **Inhaber der Zulassung:** Merck Sharp & Dohme Ltd.; Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU; Vereinigtes Königreich. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Kombinationen von oralen Antidiabetika. ATC-Code: A10BD07. **Stand der Information:** August 2011

Weitere Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, pharmakologische Eigenschaften und pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: HUMATROPE 6 (12; 24) mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** HUMATROPE 6 (12; 24) mg, 1 Zylinderampulle enthält 6 (12; 24) mg Somatotropin. Nach Zubereitung enthält sie 1,9 (3,8; 7,6) mg/ml. Die oben genannten Konzentrationen nach Rekonstitution entsprechen theoretischen Werten. Somatotropin wird in Escherichia Coli Zellen durch rekombinierte DNA-Technologie hergestellt. Humatrope enthält weniger als 1 mmol Natrium pro Dosis, d. h. es ist eigentlich „natrium frei“. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

4.1 Anwendungsgebiete: **Kinder:** HUMATROPE ist angezeigt zur Langzeitbehandlung von Kindern mit Wachstumsstörung, bei denen die normale endokrine Wachstumshormonsekretion vermindert ist. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung von kleinwüchsigen Kindern mit Turner Syndrom, das durch eine Chromosomenanalyse bestätigt wurde. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung von Wachstumsverzögerungen in präpubertären Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt für die Behandlung von Kindern mit Wachstumsstörungen infolge eines durch DNA-Analyse bestätigten SHOX-Mangels. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung einer Wachstumsstörung (aktuelle Körpergrößen SDS < -2,5 und elternbezogene Zielgrößen SDS < -1) bei kleinwüchsigen Kindern als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA = Small for Gestational Age), deren Geburtsgewicht und/ oder Geburtslänge bezogen auf das Gestationsalter < -2 SD betragen, und die bis zum Alter von 4 Jahren oder später diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben (Wachstumsgeschwindigkeit < 0 SDS im letzten Jahr). **Erwachsene:** HUMATROPE ist angezeigt zur Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit ausgeprägtem Wachstumshormonmangel. Patienten mit schwerem Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter sind solche, die eine bekannte hypothalamische oder hypophysäre Erkrankung und einen bekannten Mangel an zumindest einem hypophysären Hormon (ausgenommen Prolaktin) aufweisen. Diese Patienten sollten sich einer dynamischen Untersuchung unterziehen, um eine Wachstumsstörung zu diagnostizieren oder auszuschließen. Bei Patienten, bei denen bereits im Kindesalter ein isolierter Wachstumshormonmangel vorhanden war (kein Hinweis auf eine hypothalamische oder hypophysäre Erkrankung, oder nach kranialer Bestrahlung), werden zwei dynamische Untersuchungen empfohlen. Davon ausgenommen sind solche Patienten, die niedrige IGF-I-Konzentrationen haben (< -2 SDS), bei denen ein Test ausreichend ist. Der Grenzwert für die dynamische Untersuchung sollte dabei genau eingehalten werden. **4.3 Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. • HUMATROPE darf nicht bei Anzeichen von Tumoraktivität verwendet werden. Bevor eine Behandlung mit HUMATROPE beginnt, müssen intrakranielle Läsionen inaktiv und eine Krebstherapie beendet sein. Die Therapie mit HUMATROPE muss bei Anzeichen von Tumorwachstum beendet werden. • HUMATROPE darf bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen m-Kresol oder Glycerol nicht mit dem beigefügten Lösungsmittel zubereitet werden. • HUMATROPE darf nicht zur Förderung des Längenwachstums bei Kindern mit geschlossenen Epiphysenfugen angewandt werden. Eine Wachstumshormon-Therapie darf bei Patienten nicht eingeleitet werden, bei denen eine intensivmedizinische Behandlung aufgrund von Komplikationen nach einer Operation am offenen Herzen bzw. im Bauchraum oder nach Polytrauma erforderlich ist sowie bei Patienten mit akuter Ateminsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4). **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** Zylinderampullen: Mannitol, Glycin, Natriummonohydrogenphosphat; Phosphorsäure und Natriumhydroxid. Lösungsmittelspritze: Glycerol, Metacresol, Wasser für Injektionszwecke; Salzsäure und Natriumhydroxid. **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Ges.m.b.H, Wien. Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** H01A C01. **Lilly**

Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Kurzfachinformation: Mai 2011

Immer informiert über den I



<http://www.kup.at/klinendokrinologie/mobile/>

**Schneller und einfacher Zugriff auf
alle relevanten Inhalte**

Inhalt der aktuellen Ausgabe!

Die mobile Version bietet den einfachen Zugriff auf Volltext, Summary, Praxisrelevanz und alle Abbildungen.

Es muss keine App oder ein zusätzliches Programm heruntergeladen werden – einfach den Link

<http://www.kup.at/klinendokrinologie/mobile/>

eingeben und schmökern!

Die aktuelle Ausgabe des
JOURNALS FÜR KLINISCHE ENDOKRINOLOGIE
UND STOFFWECHSEL für Ihr Smartphone:
www.kup.at/klinendokrinologie/mobile/

Buchbesprechung

■ Unter- und Mangelernährung: Klinik – moderne Therapiestrategien – Budgetrelevanz

C. Löser (Hrsg.), Thieme-Verlag, Stuttgart, 2010, gebunden, 440 S., ISBN 978-3-13-154101-7, EUR [A] 82,20

Ernährung und die Folgen von Überernährung wurden in den vergangenen Jahren sowohl in der Medizin als auch in einer breiten Öffentlichkeit zunehmend als bedeutsames Problem diskutiert. Das Gegenteil, die Mangelernährung, ist in den Augen vieler ein kritischer Punkt bei Essstörungen (Anorexie und Bulimie), vor allem aber auch ein Problem der so genannten Dritten Welt.

Vielfach wird vergessen, dass Krankheit und Alter häufig mit Veränderungen des Ernährungsverhaltens, aber auch mit Stoffwechselstörungen assoziiert sind. Bleiben diese unentdeckt und unbehandelt, münden sie in einer Mangelernährung mit negativen Auswirkungen für die Genesung der Patienten, aber auch zusätzlichen ökonomischen Belastungen für das Gesundheitswesen.

In diesem Lehrbuch, verfasst von einer renommierten multidisziplinären Autorengruppe, finden die Leser eine sehr kompetente und gut verständliche Darstellung der allgemeinen medizinischen und ökonomischen Relevanz des Themas. Es ist in

5 Kapitel gegliedert und beginnt mit einer Zusammenstellung der allgemeinen Grundlagen zu Unter- und Mangelernährung. Im zweiten Kapitel werden die verschiedenen ernährungstherapeutischen Optionen entsprechend dem Aufbauschema besprochen. Das nächste Kapitel ist den ethischen, juristischen und ökonomischen Aspekten der Mangelernährung und ihrer Therapie gewidmet. In einem weiteren Kapitel werden multimodale Therapiekonzepte für die verschiedenen Patientengruppen (wie Onkologie, Geriatrie, Palliativmedizin etc.) vorgestellt. Die Publikation schließt mit zahlreichen Fallbeispielen ab. In allen Kapiteln finden sich vielfältige Anregungen für die Umsetzung einer optimalen Ernährungsversorgung in der klinischen Routine in den verschiedenen Settings (Krankenhaus, niedergelassene Ärzte, Pflegeeinrichtungen).

In seiner Komplexität eignet sich dieses Buch für alle an der Versorgung mangelernährter Patienten beteiligten Berufsgruppen. Es ist interessant sowohl für diejenigen, die sich einen grundsätzlichen Überblick verschaffen wollen, als auch als Nachschlagewerk bei spezifischen Fragestellungen. Diese Veröffentlichung zeichnen darüber hinaus 2 Aspekte besonders aus: die Praxisnähe und Berücksichtigung multidisziplinärer Sichtweisen.

Karin Schindler, Wien

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 29

Euthyrox® 25 µg - Tabletten, Euthyrox® 50 µg - Tabletten, Euthyrox® 75 µg - Tabletten, Euthyrox® 88 µg - Tabletten, Euthyrox® 100 µg - Tabletten, Euthyrox® 112 µg - Tabletten, Euthyrox® 125 µg - Tabletten, Euthyrox® 137 µg - Tabletten, Euthyrox® 150 µg - Tabletten, Euthyrox® 175 µg - Tabletten, Euthyrox® 200 µg - Tabletten

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 11 Tablette Euthyrox® 25 Mikrogramm enthält 25 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox® 50 Mikrogramm enthält 50 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox® 75 Mikrogramm enthält 75 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox® 88 Mikrogramm enthält 88 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 100 Mikrogramm enthält 100 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 112 Mikrogramm enthält 112 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox® 125 Mikrogramm enthält 125 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox® 137 Mikrogramm enthält 137 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox® 150 Mikrogramm enthält 150 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox® 175 Mikrogramm enthält 175 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox® 200 Mikrogramm enthält 200 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. Sonstige Bestandteile: Enthält Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Euthyrox® 25 - 200 Mikrogramm: – Therapie der benignen Struma mit euthyreoter Funktionslage; – Prophylaxe einer Rezidivstruma nach Resektion einer Struma mit euthyreoter Funktionslage, abhängig vom postoperativen Hormonstatus; – Schilddrüsenhormonsubstitution bei Hypothyreose; – Suppressionstherapie bei Schilddrüsenmalignom. Euthyrox® 25-100 Mikrogramm: – Begleittherapie bei thyreostatischer Behandlung einer Hyperthyreose. Euthyrox® 100/150/200 Mikrogramm: Diagnostischer Schilddrüsen-suppressionstest. **Gegenanzeigen:** – Unverträglichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile. – Unbehandelte Nebennierenrindeninsuffizienz, unbehandelte Hypophyseninsuffizienz und unbehandelte Hyperthyreose. – Eine Therapie mit Euthyrox darf nicht begonnen werden bei akutem Myokardinfarkt, akuter Myokarditis und akuter Pankarditis. – Eine Begleitbehandlung mit Levothyroxin und Thyreostatika bei Hyperthyreose ist während der Schwangerschaft nicht angezeigt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Schilddrüsenhormone, ATC-Code: H03AA01. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Maisstärke, Croscarmellose-Natrium, Gelatine, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** September 2007

News-Screen

R. Pichler

■ The Effect of Levothyroxine and Selenomethionine on Lymphocyte and Monocyte Cytokine Release in Women with Hashimoto's Thyroiditis

Krysiak R. et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2206–15.

Abstract

Context: No previous study determined monocyte- and lymphocyte-suppressing effects of levothyroxine and selenomethionine and assessed whether their coadministration is superior to treatment with only one of these drugs.

Objective: Our objective was to compare the effect of levothyroxine and selenomethionine on monocyte and lymphocyte cytokine release and systemic inflammation in patients with Hashimoto's thyroiditis.

Design, Setting, Participants, and Intervention: We conducted a randomized clinical trial involving a group of 170 ambulatory euthyroid women with recently diagnosed and previously untreated Hashimoto's thyroiditis and 41 matched healthy subjects. Participants were randomized in a double-blind fashion to receive a 6-month treatment with levothyroxine, selenomethionine, levothyroxine plus selenomethionine, or placebo. One hundred sixty-five patients completed the study.

Main Outcome Measures: Monocyte and lymphocyte release of proinflammatory cytokines and plasma levels of C-reactive protein (CRP) were assessed.

Results: Compared with the control subjects, monocytes and lymphocytes of Hashimoto's thyroiditis patients released greater amounts of all cytokines studied. Levothyroxine reduced monocyte release of TNF- α , IL-1 β , IL-6, and monocyte chemoattractant protein-1, whereas selenomethionine inhibited lymphocyte release of IL-2, interferon- γ , and TNF- α , which was accompanied by a reduction in plasma CRP levels. The decrease in cytokine release and in plasma CRP levels was strongest when both drugs were given together.

Conclusions: Despite affecting different types of inflammatory cells, levothyroxine and selenomethionine exhibit a similar systemic antiinflammatory effect in euthyroid females with Hashimoto's thyroiditis. This action, which correlates with a reduction in thyroid peroxidase antibody titers, may be associated with clinical benefits in the prevention and management of Hashimoto's thyroiditis, particularly in subjects receiving both agents.

Einwohnerinnen pro Jahr an. So diese Erkrankung Beschwerden von klinischer Relevanz verursacht, sind diese auf eine Schilddrüsenunterfunktion zurückzuführen, die sich meist schleichend als Folge der Thyreoiditis entwickelt. Die einfache, billige und effiziente Behandlungsmöglichkeit mit einer 1× täglichen oralen Schilddrüsenhormonsubstitution ist natürlich für Patientin und Arzt erfreulich – führte aber auch dazu, dass die Erforschung der Pathomechanismen dieser Autoimmunerkrankung nicht so ganz im Vordergrund stand.

Die Kollegen aus Schlesien befassten sich mit dem Einfluss der Gabe von Schilddrüsenhormon und dem Spurenelement Selen auf immunologische Parameter – Zytokine – bei euthyreoten Frauen, denen aufgrund eines positiven Schilddrüsen-Antikörperprofils und spezifischer sonographischer Veränderungen der Schilddrüse eine Autoimmunthyreoiditis Hashimoto zugeschrieben wurde. Es zeigte sich, dass bei den Hashimoto-„Patientinnen“ stimulierte Monozyten bzw. T-Lymphozyten im Vergleich zu Normpersonen eine höhere Zytokinproduktion (TNF- α , IL-6 u. a.) leisteten. Die Autoren konnten feststellen, dass nach Gabe von Levothyroxin bzw. Selenomethionin die stimulierte Sekretion von Zytokinen abnahm, wobei Levothyroxin hauptsächlich auf die Monozyten wirkte und Selen im Wesentlichen Einfluss auf die T-Lymphozyten hatte. Auch eine additive Wirkung beider Pharmaka wurde festgestellt – so bei der Senkung von CRP im Plasma. Auch unter kombinierter Therapie waren die CRP-Spiegel bei den Patientinnen noch höher als bei den Normpersonen.

Pathogenetisch von Interesse ist diese immunologische Studie allemal – eine allfällige Auswirkung auf die klinische Praxis wäre ein anderes Thema. Die Gabe eines Schilddrüsenhormonpräparats bei euthyreoten und beschwerdefreien TPO-positiven Patienten zur immunologischen Beeinflussung erscheint auch aufgrund einer möglichen Überdosierung wenig überzeugend. Eine mögliche Rolle des Spurenelements Selen – notwendig für den Einbau in verschiedene Enzyme, so auch Deiodinasen – bei der Entstehung von Schilddrüsenerkrankungen wird bereits länger diskutiert. Nachteil der Studie ist, dass zwar Oberschlesien ein Selenmangelgebiet darstellt (wie in der Arbeit zitiert), jedoch bei den Probandinnen keine Ausgangswerte im Blut und auch keine Selenspiegel unter Medikamentengabe bestimmt wurden. Eine allfällige Indikation zur Substitution kann so bei der Einzelperson nicht nachvollzogen werden.

Die Arbeitsgruppe Schilddrüse der Österreichischen Gesellschaft für Nuklearmedizin legt sich in einer Stellungnahme – die wohl durch eine etwas überschwappende Euphorie bei diesem Thema notwendig wurde – fest: Eine Selensubstitution ist bei Patienten mit lange bestehender Hashimoto-Thyreoiditis unter Schilddrüsenhormontherapie nicht sinnvoll. Weiters wird festgestellt, dass es kontraindiziert ist, diese durch eine Selengabe zu ersetzen.

Von investigativem Interesse könnte zukünftig sein, wie sich eine zusätzliche Selensubstitution bei Hashimoto-Patienten

Die Autoimmunthyreoiditis Hashimoto stellt eine weit verbreitete Erkrankung der Schilddrüse dar und ist bei Frauen die vielleicht häufigste Autoimmunerkrankung überhaupt – die Autoren geben hier eine Inzidenz von 3,5 Fällen pro 1000

mit klinischen Beschwerden auswirkt – auch in Bezug auf die erhobene Lebensqualität. In Studien nachgewiesene Veränderungen an Laborparametern alleine können als Denkansatz dienen – Behandlungsempfehlungen lassen sich daraus nicht ableiten.

Relevanz für die Praxis

Die Publikation des Artikels in einer renommierten Zeitschrift zeigt das bestehende Interesse am Zusammenhang zwischen Schilddrüsenerkrankungen und Selenmangel auf – und das Bedürfnis nach weiteren klinischen Studien. Medizinisch relevant könnte hier das Vermeiden einer postpartalen Thyreoiditis oder von Krankheitsbildern mit einem ungünstigeren therapeutischen Ansatz sein, wie der endokrinen Orbitopathie.

■ Selenium and the Course of Mild Graves' Orbitopathy

Marcocci C et al. *N Engl J Med* 2011; 364: 1920–31.

Abstract

Background: Oxygen free radicals and cytokines play a pathogenic role in Graves' orbitopathy.

Methods: We carried out a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the effect of selenium (an antioxidant agent) or pentoxifylline (an antiinflammatory agent) in 159 patients with mild Graves' orbitopathy. The patients were given selenium (100 µg twice daily), pentoxifylline (600 mg twice daily), or placebo (twice daily) orally for 6 months and were then followed for 6 months after treatment was withdrawn. Primary outcomes at 6 months were evaluated by means of an overall ophthalmic assessment, conducted by an ophthalmologist who was unaware of the treatment assignments, and a Graves' orbitopathy-specific quality-of-life questionnaire, completed by the patient. Secondary outcomes were evaluated with the use of a Clinical Activity Score and a diplopia score.

Results: At the 6-month evaluation, treatment with selenium, but not with pentoxifylline, was associated with an improved quality of life ($P < 0.001$) and less eye involvement ($P = 0.01$) and slowed the progression of Graves' orbitopathy ($P = 0.01$), as compared with placebo. The Clinical Activity Score decreased in all groups, but the change was significantly greater in the selenium-treated patients. Exploratory evaluations at 12 months confirmed the results seen at 6 months. Two patients assigned to placebo and one assigned to pentoxifylline required immunosuppressive therapy for deterioration in their condition. No adverse events were evident with selenium, whereas pentoxifylline was associated with frequent gastrointestinal problems.

Conclusions: Selenium administration significantly improved quality of life, reduced ocular involvement, and slowed progression of the disease in patients with mild Graves' orbitopathy. (Funded by the University of Pisa and the Italian Ministry for Education, University and Research; EUGOGO Netherlands Trial Register number, NTR524.).

In zumindest sehr leichter Ausprägung kommt es bei einer Autoimmunhyperthyreose häufig zu begleitenden Augenveränderungen im Sinne einer endokrinen Orbitopathie. Meist sind symptomatische Maßnahmen (Lichtschutz, künstliche Tränenflüssigkeit, abschwellende Therapie bei Lidödemen) ausreichend und der Verlauf ist häufig günstig und selbstlimitierend. Auf der anderen Seite des klinischen Spektrums finden sich schwere Verläufe mit entstellendem Exophthalmus, ausgeprägter konjunktivaler Reizung und massiven Lidödemen; bei Beeinträchtigung des Sehnervs kann Erblindung drohen. Eine konservative Therapie ist bei aktivem Krankheitsbild indiziert, etabliert und evidenzbasiert sind hier Kortikoide und Radiatio. Die therapeutischen Ergebnisse sind leider bei den schweren Formen oft unzureichend, neue effiziente Behandlungsformen wären dringend wünschenswert. Auch kann der psychische Druck auf die Patienten enorm sein.

Die Autoren – auch verbunden durch gemeinsame Aktivität in der EUGOGO und damit der Erforschung der endokrinen Orbitopathie – wählten für ihre Studie Basedow-Patienten mit leichter endokriner Orbitopathie, die ja ansonsten keine spezifische systemische Therapie erhalten hätten. Verglichen wurde eine Selengabe mit Placebo bzw. Pentoxifyllin, dessen Effekt sich bei dieser Fragestellung außer durch vermehrte Nebenwirkungen nicht von Placebo unterschied. Auch bei dieser Studie wurden keine Selenspiegel der Patienten vor oder während der Therapie gemessen, was auch angesichts des multizentrischen Ansatzes mit Teilnehmerländern Mitteleuropas wie auch mediterraner Staaten schade ist. Theoretischer Hintergrund der Studie ist unter anderem, dass Selenoprotein P, welches das hauptsächliche systemisch zirkulierende Selenoprotein bei Säugetieren darstellt, bei Patienten mit endokriner Orbitopathie erniedrigt ist [Dehina N et al. Abstract OP35, Acta Med Port 2009; 22: 1] und somit eine mögliche Rationale für eine Selensubstitution besteht. Nebenbei wäre es sicher interessant, die Ergebnisse dieser deutschen Studie an immerhin 110 Basedow-Patienten auch als Originalarbeit zu lesen.

Das Ergebnis an 55 Patienten mit endokriner Orbitopathie, die Selen als Verum erhalten hatten, ist durchaus beeindruckend. Es kam zu einer statistisch signifikanten deutlichen Besserung der Augensymptomatik bei $\frac{2}{3}$ der Personen im Unterschied zu nur $\frac{1}{3}$ in der Placebogruppe, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung repräsentiert. Dieses bessere Ergebnis war vor allem auf eine Erleichterung beim Öffnen des Auges nach Lidchluss und eine mindere Problematik bei der Schwellung des umliegenden Weichteilbereichs zurückzuführen, betraf jedoch nicht Proptosis und die Beeinträchtigung der Bulbusbeweglichkeit. Auch die mittels Fragebogen erhobene „Quality of Life“ war statistisch signifikant besser und die Rate der klinischen Verschlechterung war geringer als in den anderen Gruppen – freilich war auch einzig bei 3 Patienten aus den anderen Beobachtungsgruppen der Umstieg auf eine Kortisontherapie und/oder Radiatio notwendig. Dem steht das praktisch fehlende Nebenwirkungsprofil einer Selengabe entgegen.

Relevanz für die Praxis

Eine statisch nachgewiesene Wirkung einer – an sich nebenwirkungsfreien – Selengabe bei einem medikamentös nicht optimal behandelbaren Krankheitsbild wie der endokrinen Orbitopathie erscheint vielversprechend und eröff-

net möglicherweise eine therapeutische Option bei klinisch milden Fällen. Es wäre interessant, ob so auch in einer breiteren und auf längere Zeit angelegten Studie der klinische Progress nachgewiesenermaßen hintangehalten werden könnte. Zu klären wäre jedenfalls noch, ob das Ausmaß eines Selenmangels – individuell bzw. nach Region – einen Einfluss auf das therapeutische Ansprechen hat. Ein allfälliger Nutzen bei klinisch schweren Verläufen bleibt noch zu evaluieren – gerade bei diesen Fällen wären neue effiziente Therapieansätze wünschenswert.

■ El Rituximab Como Tratamiento de la Orbitopatía de Graves [Rituximab for treatment of graves orbitopathy]

Huerva V. Arch Soc Esp Oftalmol 2011; 86: 162-4.

Der Autor fasst die Ergebnisse einer Medline-Recherche aus 29 Artikeln zusammen. Rituximab ist ein monoklonaler Anti-CD20-Antikörper und kann die Aktivierung und Differenzierung von B-Lymphozyten beeinträchtigen. Direkt oder über eine Folgewirkung an zytotoxischen T-Zellen kann so eine Beeinflussung der für die endokrine Orbitopathie relevanten Pathomechanismen erfolgen. Die große Mehrzahl der vom Autor erhobenen Studien zeigt ein gutes klinisches Ansprechen auch bei mit wenig Erfolg vorbehandelten Patienten. Das Problem, dass der natürliche Verlauf der Erkrankung sehr variabel sein kann und viele Studien an nur wenigen Patienten durchgeführt

wurden, wird in dieser Analyse thematisiert. Auch auf die Möglichkeit schwerer Nebenwirkungen bis hin zum kardiogenen Schock wird hingewiesen. Nichtsdestoweniger macht für den Autor das exzellente klinische Ansprechen auch bei fortgeschrittenen und therapeutisch schwer beeinflussbaren Krankheitsverläufen die Gabe von Rituximab in dieser Indikation zu einer validen Therapieoption.

Relevanz für die Praxis

Bei schweren Fällen einer endokrinen Orbitopathie stellen teils mehrzeitige chirurgische Eingriffe die Therapie der Wahl bei mittlerweile inaktivem Krankheitsbild dar, während eine konservative Therapie bei entsprechender Klinik und aktivem Krankheitsgeschehen indiziert ist. Nachgewiesen wirksam sind hier die systemische Gabe von Kortikoiden und eine Radiatio der Bulbi, bei unzureichendem Ansprechen verbleiben experimentelle Therapieansätze. Vorhandene Daten bei Rituximab scheinen einen „off-label use“ im Einzelfall rechtfertigen zu können.

Korrespondenzadresse:

Prim. PD DDr. Robert Pichler
Institut für Nuklearmedizin
Wagner-Jauregg-Krankenhaus
A-4021 Linz
Wagner-Jauregg-Weg 15
E-Mail:
Robert.Pichler@gespag.at



TYP-2-DIABETES-THERAPIE

DURCHBRUCH DER INSULINRESISTENZ

MIT DEM GLITAZON. EGAL OB FIX ODER FREI!

Fachkurzinformation siehe Seite 49

actos[®]
pioglitazon

Der Insulinsensitizer – freie Kombination.



competact[™]
pioglitazon HCl + metformin HCl

Der Insulinsensitizer – fixe Kombination.

NEU – unabhängig vom In

Das JOURNAL FÜR KLINISCHE ENDO

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Ich freue mich, Ihnen wieder eine Ausgabe des *Journals für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel* mit einem breiten Spektrum von Beiträgen aus unserem Fachgebiet vorlegen zu können.

K. Amrein et al. behandeln im ersten Beitrag eine in den vergangenen Jahren deutlich seltener zu beobachtende endokrine Fehlfunktion, nämlich den Hypoparathyroidismus.

Daran anschließend beschreibt **G. Finkenstedt** Nebennierenerkrankungen, die einer Hypertonie zugrunde liegen können. Insbesondere der primäre Aldosteronismus, der bis vor wenigen Jahren als seltene Ursache einer Hypertonie klassifiziert wurde, ist aufgrund von zahlreichen Publikationen der vergangenen Jahre, die zeigen, dass er bei > 10 % von Patienten die Ursache der Hypertonie darstellt, nicht nur bei Endokrinologen ins Zentrum des Interesses gerückt.

K. Lhotta behandelt danach Störungen des Phosphathaushaltes, wobei insbesondere der Hypophosphatämie häufig zu wenig Beachtung beigemessen wird.

Einer zu wenig beachteten Problematik, nämlich der Malnutrition im Krankenhaus, widmet sich der Beitrag von **K. Schindler**. Neben der Erhebung des Ist-Zustandes am „Nutrition-Day“ werden auch Maßnahmen zur Verbesserung der ernährungsmedizinischen Versorgung im Krankenhaus vorgestellt.

Der Artikel von **C. Schwarz** und **G. Lindner** widmet sich der häufigsten Elektrolytstörung, der Hyponatriämie und auch der Hypernatriämie. Insbesondere die Hyponatriämie stellt gelegentlich eine differenzialdiagnostische Herausforderung dar. Die Grundprinzipien der zu dieser Elektrolytstörung führenden pathophysiologischen Vorgänge werden in dem Beitrag ebenso klar dargelegt wie die bei der Korrektur zu berücksichtigenden Kautelen.

Im News-Screen bespricht **R. Pichler** zwei rezente Arbeiten zum Stellenwert einer Selen-Therapie bei Morbus Hashimoto und endokriner Orbitopathie sowie einen Beitrag zum Stellenwert der monoklonalen Anti-CD20-Antikörper-Therapie bei endokriner Orbitopathie. **S. Höfler-Speckner** referiert für Sie neueste Daten zur Wachstumshormon- und Östrogen-Therapie bei Turner-Syndrom.

In der Rubrik „Ein Hormon stellt sich vor“ wird der physiologische und pathophysiologische Stellenwert von Corticotropin-Releasing Hormon beleuchtet und über die mögliche Anwendung von Antagonisten dieses Hormons bzw. dessen Rezeptors bei der Behandlung von Depression und Angstzuständen berichtet.

Ich hoffe, dass auch in der vorliegenden Ausgabe unseres Journals für Sie Interessantes zu finden ist und verbleibe mit den besten Wünschen.

Ihr



Anton Luger



Univ.-Prof. Dr. Anton Luger

Tab

q

w

e

r

t

z



a

s

d

f

g

h



y

x

c

v

b

Strg

Alt

Herausgeber/Chefredaktion:

H. Dobnig, Graz
A. Luger, Wien

Wissenschaftlicher Beirat:

A. Fahrleitner-Pammer, Graz
A. Giuliani, Graz
G. Häusler, Wien

A. Jungwirth, Salzburg
E. Knosp, Wien
M. Krebs, Wien

P. Mikosch, Klagenfurt
S. Schwarz, Innsbruck
G. Wolf, Graz

ternet:

KRINOLOGIE UND STOFFWECHSEL auf Ihrem Tablet oder ebook-Reader!

**Die komplette aktuelle Ausgabe
in einer Datei zum Download
und Abspeichern für Ihren
ebook-Reader, Tablet oder
Ihr elektronisches Archiv**

**Die aktuelle Ausgabe des
JOURNALS FÜR KLINISCHE
ENDOKRINOLOGIE UND
STOFFWECHSEL
für Ihren ebook-Reader oder Tablet
zum Download:**

**[http://www.kup.at/download/
klinendokrinologie.html](http://www.kup.at/download/klinendokrinologie.html)**

**Benutzername: klinendokrinologie
Passwort: klinendokrinologie**

Typ-2-Diabetes: Betazellmasse schützen und erhalten

L. Rohrmoser

Wie das Inkretin GLP-1 in den Insulinstoffwechsel eingreift, ist seit etwa 30 Jahren bekannt [1]. Jünger sind allerdings jene Medikamente, die genau an diesem Punkt ansetzen und die Therapie des Typ-2-Diabetes revolutionieren: die Inkretin-Analoga und vor allem die DPP-4-Hemmer. Sie waren Schwerpunkt einer Veranstaltung, bei der Univ.-Prof. Dr. Monika Lechleitner, Ärztliche Direktorin am LKH Hochzirl, Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang E. Schmidt, Direktor der Med. Klinik I, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum, und GLP-1-Forscher der ersten Stunde, sowie der Entdecker von Vildagliptin, Edwin Villhauer, PhD, Novartis, über moderne Diabetestherapien informierten.

DPP-4-Hemmer verhindern den normalerweise sehr raschen Abbau des GLP-1 und erhöhen so die Plasmaspiegel für aktives GLP-1 [2, 3]. GLP-1 ist ubiquitär und wirkt nicht nur auf die endokrine Funktion des Pankreas, sondern auch direkt auf das Appetitzentrum im Gehirn (was u. a. erklärt, warum DPP-4-Hemmer im Gegensatz zu vielen anderen Antidiabetika gewichtsneutral sind), positiv auf die kardiale Funktion und ein nicht zu unterschätzender Effekt ist die positive Wirkung

auf die Masse der Betazellen im Pankreas [4]. Schon Patienten mit gestörter Nüchtern glukose (IFG) zeichnen sich durch einen massiven Verlust an Betazellen aus [5]. Sie zu schützen ist in den Augen vieler Experten eine wichtige Aufgabe.

Direkte Vergleiche zwischen DPP-4-Hemmern gibt es kaum. In einer Arbeit [6] zum Thema liegt der größte Unterschied zwischen Sitagliptin und Vildagliptin darin, dass die GLP-1-Plasmaspiegel interprandial unter Vildagliptin signifikant höher sind als unter Sitagliptin.

Die praktischen Aspekte lagen Lechleitner besonders am Herzen. Vildagliptin interagiert nicht mit dem Cytochrom-P450-Enzymsystem und in Studien mit gesunden Freiwilligen waren keine klinisch relevanten Interaktionen mit Ramipril [7], Digoxin [8], Warfarin [9], Simvastatin [10], Valsartan [7] und Amlodipin [7] feststellbar. Auch bei älteren Patienten fand sich bei der Kombination von Vildagliptin und Insulin eine starke HbA_{1c} -Senkung versus Placebo mit Insulin – bei gleichzeitig weniger Hypoglykämien unter Vildagliptin „Add-on“-Insulin und keinen schweren Hypoglykämien unter dieser Kombination [11]. Das Thema Hypoglykämien sei schon deswegen nicht

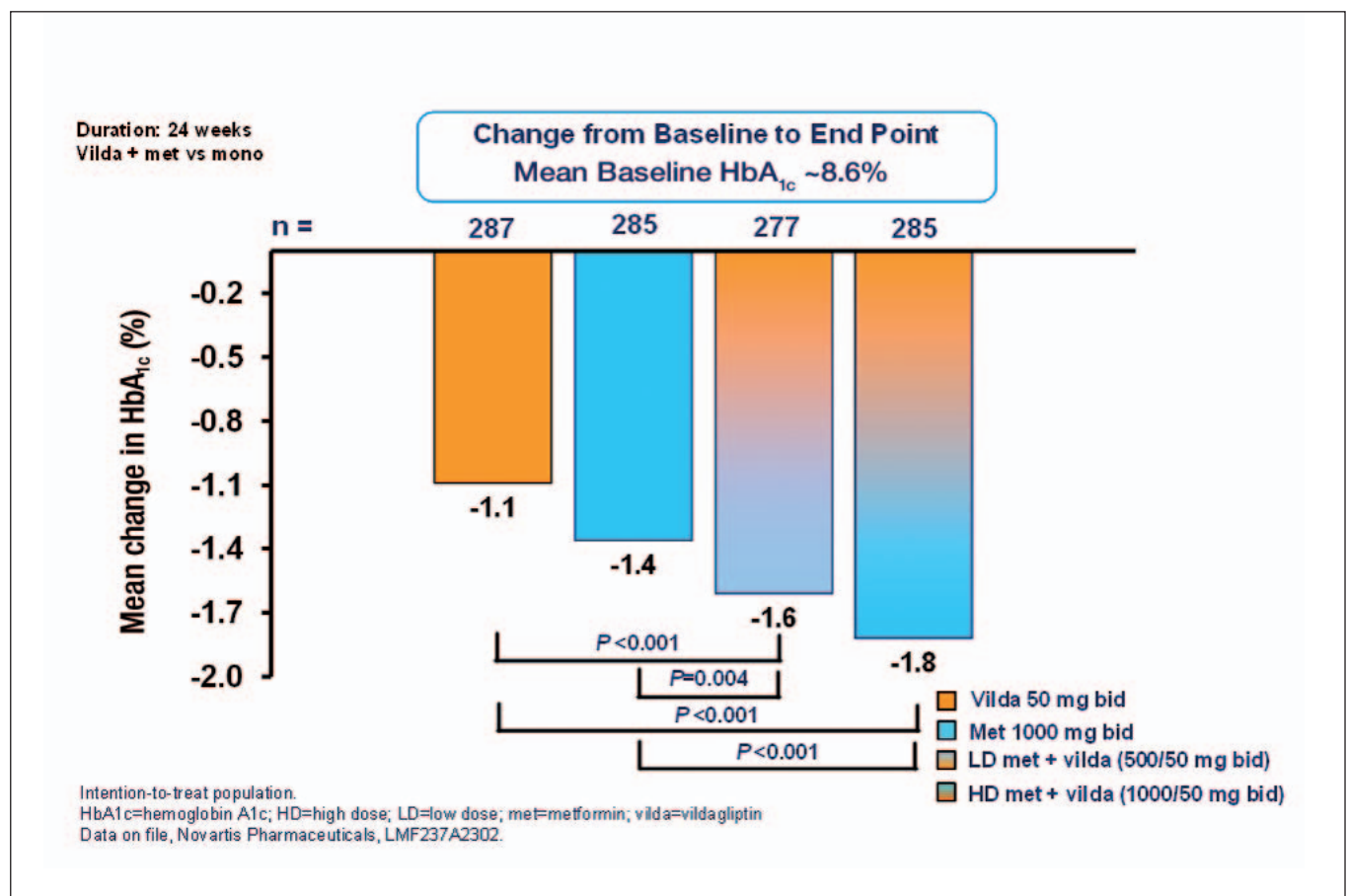


Abbildung 1: Initiale Kombination Vildagliptin + Metformin: Potentere HbA_{1c} -Reduktion als durch die Monotherapie

zu unterschätzen, weil mit jeder schweren Hypoglykämie mitunter das Demenzrisiko stark steigt [12].

Welche Patienten profitieren besonders von Inkretintherapeutika, wie z. B. Vildagliptin? Dazu Schmidt: „Patienten, die ihr Therapieziel mit Metformin-Monotherapie nicht erreichen, die Metformin nicht vertragen oder bei denen es kontraindiziert ist, solche mit häufigen Hypoglykämien unter SU oder Met/SU sowie „Risiko-Gruppen“, wie z. B. Berufskraftfahrer. Bei Patienten mit schlechter Compliance bietet die fixe Kombination Metformin/Vildagliptin (Eucreas®) Vorteile.“ Generell strebt Schmidt aufgrund der Betazellprotektion einen möglichst frühen Einsatz an. In Kombination mit Metformin kann eine Reduktion des HbA_{1c}-Werts um bis zu 1,8 % erreicht werden (Abb. 1) [13].

Der lange Weg zum Medikament

1983 wurden bei der Klonierung des humanen Glukagongens zufällig 2 ähnliche Peptide entdeckt, das „Glukagon-Like Peptid“ (GLP) 1 und 2 [14]. „Kein Mensch wusste, ob die auch exprimiert werden“, erläutert Schmidt. Zwei Jahre später folgte die Erstbeschreibung der biologischen Aktivität [1].

10 Jahre nach der Entdeckung des GLP-1 beschrieben deutsche Forscher seine Inaktivierung durch DPP-4, den „eingebauten Hypoglykämieschutz“ und die Regulation des Glukagonspiegels [15].

1995 begann Novartis mit der gezielten Suche nach der Substanz, die die DPP-4-Aktivität hemmen kann.

Am 6. Juli 1996 fand Edwin Villhauer, PhD, DPP728 – den Vorläufer des Vildagliptin (sein Name ist im „Vil“ von Vildagliptin verewigt). Eine kleine Änderung am Molekül brachte schließlich den Durchbruch: Mit einer Halbwertszeit der Bindung von Vildagliptin am DPP-4 von 55 Minuten, während gleichzeitig die Bindungen an DPP-2, -8 und -9 sowie an FAP Alpha nicht vorhanden oder nur schwach und flüchtig sind, war ein sehr spezifischer und wirksamer DPP-4-Hemmer „geboren“.

Nach Durchlaufen des umfangreichen präklinischen und klinischen Studienprogramms (z. B. [6, 11, 16–24]) erfolgte Ende 2007 die europäische Zulassung.

3. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, et al. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes* 1995; 44: 1126–31.

4. Meier JJ, Nauck MA. GLP-1, incretin mimetics and DPP IV inhibitors: New ways in the treatment of type 2 diabetes. *Curr Med Chem Immunol Endocr Metab Agents* 2005; 5: 485–97.

5. Ritzel RA, Butler AE, Rizza RA, et al. Relationship between beta-cell mass and fasting blood glucose concentration in humans. *Diabetes Care* 2006; 29: 717–8.

6. Marfella R, Barbiera M, Grella R, et al. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. *J Diabetes Complications* 2010; 24: 79–83.

7. He YL, Ligueros-Saylan M, Sunkara G, et al. Vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase IV inhibitor, has no pharmacokinetic interactions with the antihypertensive agents amlodipine, valsartan, and ramipril in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 85–95.

8. He YL, Sabo R, Sunkara G, et al. Evaluation of pharmacokinetic interactions between vildagliptin and digoxin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 998–1004.

9. He YL, Sabo R, Riviere GJ, et al. Effect of the novel oral dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 1131–8.

10. Ayalasomayajula SP, Dole K, He YL, et al. Evaluation of the potential for steady-state pharmacokinetic interaction between vildagliptin and simvastatin in healthy subjects. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 2913–20.

11. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 1148–55.

12. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffee K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301: 1565–72.

13. Bosi E, Dotta F, Jia Y, et al. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 506–15.

14. Bell GI, Sanchez-Pescador R, Laybourn PJ, et al. Exon duplication and divergence in the

human preproglucagon gene. *Nature* 1983; 304: 368–71.

15. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 741–4.

16. Åhrén B, Simonsson E, Larsson H, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 869–75.

17. Villhauer EB, Brinkman JA, Naderi GB, et al. 1-[[[3-hydroxy-1-adamantyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine: a potent, selective, and orally bioavailable dipeptidyl peptidase IV inhibitor with antihyperglycemic properties. *J Med Chem* 2003; 46: 2774–89.

18. Åhrén B, Landin-Olsson M, Jansson PA, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2078–84.

19. Åhrén B, Pacini G, Foley JE, et al. Improved meal-related β-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year. *Diabetes Care* 2005; 28: 1936–40.

20. Burkey BF, Hoffmann PK, Hassiepen U, et al. Adverse effects of dipeptidyl peptidases 8 and 9 inhibition in rodents revisited. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 1057–61.

21. D'Alessio DA, Denney AM, Hermiller LM, et al. Treatment with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves fasting islet-cell function in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 81–8.

22. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, et al. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 485–94.

23. Ligueros-Saylan M, Foley JE, Schweizer A, et al. An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of phase II and III clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 495–509.

24. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, et al. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 947–54.

Literatur:

1. Schmidt WE, Siegel EG, Creutzfeldt W. Glucagon-like peptide-1 but not glucagon-like peptide-2 stimulates insulin release from isolated rat pancreatic islets. *Diabetologia* 1985; 28: 704–7.

2. Rothenberg P, Kalbag J, Smith H, et al. Treatment with a DPP-IV inhibitor, NVP-Dpp728, increases prandial intact GLP-1 levels and reduces glucose exposure in humans. *Diabetes* 2000; 49 (Suppl 1): A39.

Korrespondenzadresse:

Livia Rohrmoser

A-3830 Waidhofen/Thaya, Puch 15

E-Mail: rohrmoser@texte-aktuell.at

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. Simone Höfler-Speckner

■ Growth Hormone Plus Childhood Low-Dose Estrogen in Turner's Syndrome

Ross JL, et al. *N Engl J Med* 2011; 364: 1230–42

Einleitung

Das Turner-Syndrom, die Monosomie des X-Chromosoms, betrifft etwa 1/2000 lebendgeborenen Mädchen. Typische Symptome sind Minderwuchs, ovarielle Dysgenese sowie neurokognitive Defizite.

Das charakteristische verminderte Längenwachstum (unbehandelt liegt die Körpergröße im Durchschnitt 20 cm unter der weiblichen Durchschnittsbevölkerung) kann durch die Behandlung mit rekombinantem Wachstumshormon verbessert werden.

Man geht davon aus, dass die Behandlung mit Wachstumshormonen die endgültige Körperlänge beim Turner-Syndrom positiv beeinflusst, doch bis dato gab es keine randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studien zu dieser Fragestellung.

Die ovarielle Dysfunktion, das zweite Kernproblem beim Turner-Syndrom, stellt die größere therapeutische Herausforderung dar. Weder der optimale Startzeitpunkt noch die Darreichungsform und Dosierung für eine Östrogen-Ersatztherapie sind hinreichend geklärt. Erhöhte Gonadotropinspiegel und eine verzögerte Skelettreifung geben Hinweise darauf, dass das Östrogen-Defizit bereits im Kindesalter tragend wird. Berichte lassen vermuten, dass Verhaltensstörungen und neurokognitive Probleme durch eine Östrogensubstitution positiv beeinflusst werden. Dennoch wird in der klinischen Praxis mit der Östrogensubstitution bis ins mittlere Teenageralter zugewartet, da befürchtet wird, dass Östrogen das Längenwachstum hemmt und zu einem verfrühten Schluss der Epiphysenfugen führt.

Die Autoren gehen davon aus, dass Mädchen mit Turner-Syndrom von einer niedrigdosierten und physiologischen Östrogentherapie während der Kindheit – nicht nur das Längenwachstum betreffend – profitieren können. Ziel der aktuellen Studie war es, den Effekt einer Behandlung mit rekombinantem Wachstumshormon alleine und in Kombination mit „Ultra-low-dose“-Östrogen auf die endgültige Körpergröße in einer randomisierten, placebokontrollierten doppelblinden Studie zu untersuchen.

Methode

149 Mädchen im Alter von 5,0–12,5 Jahren wurden 4 Behandlungsgruppen zugeteilt: 39 Patientinnen erhielten Doppelplacebo (subkutane Placeboinjektionen und orales Placebo), bei 40 wurde nur Östrogen substituiert (s. c. Placeboinjektion und „Oral low-dose“-Östrogen), 35 wurden mit Wachstumshor-

mon alleine behandelt (s.c. Wachstumshormoninjektionen plus orales Placebo) und 35 erhielten eine Kombinationstherapie aus Wachstumshormoninjektionen und oralem „Low-dose“-Östrogen. Die Dosis des Wachstumshormons (rekombinantes Somatotropin) betrug 0,1 mg/Kilogramm Körpergewicht (KG) 3x/Woche. Die von Ethinyl-Östradiol wurde je nach Alter und Reifezustand angepasst und betrug täglich 25 ng/kg KG für Kinder von 5–8 Jahren und 50 ng/kg KG für Kinder von 8–12 Jahren. Nach dem 12. Geburtstag wurde bei allen Patientinnen die Dosis von Ethinyl-Östradiol gesteigert (100 ng/kg KG von 12–14 Jahren, 200 ng/kg KG von 14–15 Jahren, 400 ng/kg KG von 15–16 Jahren und 800 ng/kg KG für > 16-Jährige). Die Dosierung konnte entsprechend den individuellen Bedürfnissen reduziert werden. Nach Eintreten der östrogeninduzierten Menarche wurde auf eine zyklische Ethinyl-Östradiol-Progestin-Therapie umgestellt. Die Substitution von Wachstumshormon wurde nach Erreichen der endgültigen Körpergröße beendet. Alle 6 Monate wurden Größe, Gewicht, Tanner-Stage und Knochenalter gemessen. Zusätzlich wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Laboruntersuchungen und der klinische Status erhoben.

Die Autoren machen darauf aufmerksam, dass das Wachstumshormon-Regime, das in dieser Untersuchung angewendet wurde, aktuellen Standards zufolge suboptimal erscheint. Die Dosis von 0,3 mg/kg KG pro Woche liegt 20 % niedriger als die derzeit empfohlene Dosierung von 0,375 mg/kg KG/Woche beim Turner-Syndrom. Das rührt daher, dass das Studiendesign Mitte der 1980er-Jahre entworfen wurde (Anmerkung: Weitere Informationen zur maximal empfohlenen Dosis für Wachstumshormon sind der aktuellen österreichischen Fachinformation für Humatrope® zu entnehmen).

Als primärer Endpunkt wurde die endgültige Körpergröße gewählt (letzte Größe vor Einpendeln der Wachstumsgeschwindigkeit auf < 1,5 cm pro Jahr). Die erreichte Körpergröße wurde mittels „height standard deviation scores“ mit durchschnittlichen Werten der Allgemeinbevölkerung und der erwarteten (midparentalen) Körpergröße basierend auf Daten des Center for Disease Control and Prevention (CDC) verglichen.

Ergebnis

Patientinnen, die Wachstumshormon bekamen, erreichten eine signifikant größere Körperlänge als solche, die Doppelplacebo erhielten (Differenz im Standard Deviation Score $0,78 \pm 0,13$ oder 5,0 cm; $p < 0,001$).

Die Größe im Erwachsenenalter lag bei 27 von 67 (40 %) mit Wachstumshormon behandelten Patientinnen versus 3 von 70 (4 %) mit Placebo Behandelten im Normbereich ($p < 0,001$, Fisher's Exact Test).

Nach einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von $7,2 \pm 2,5$ Jahren (mit $17,0 \pm 1,0$ Lebensjahren der Studien-

teilnehmerinnen) betrug der Standard Deviation Score für die Erwachsenenengröße $-2,81 \pm 0,85$ ($144,6 \pm 5,5$ cm) im Doppel-placeboarm, $-3,39 \pm 0,74$ ($140,8 \pm 5,0$ cm) in der Östrogen-alleine-Gruppe, $-2,29 \pm 1,10$ ($147,9 \pm 7,2$ cm) in der Wachstumshormon-alleine-Gruppe und $-2,10 \pm 1,02$ ($149,3 \pm 6,6$ cm) in der Wachstumshormon/Östrogen-Gruppe ($p < 0,001$ innerhalb der 4 Gruppen).

Der Wachstumsgewinn lag in der Kombinationstherapiegruppe um $0,32 \pm 0,17$ Punkte im Standard Deviation Score ($p = 0,059$) oder $2,3 \pm 1,1$ cm ($p = 0,04$; $p = 0,04$) höher als unter der Wachstumshormon-Monotherapie. Von 39 % der Studienteilnehmerinnen konnte die endgültige Körpergröße aufgrund des langen und komplexen Studiendesigns nicht gewonnen werden. Während des Beobachtungszeitraums ergaben sich keine neuen oder unerwarteten Sicherheitsbedenken für alle Behandlungsgruppen.

Schlussfolgerung

Die aktuellen Ergebnisse zeigen, dass unter der Therapie mit Wachstumshormon die endgültige Körpergröße bei Patientinnen mit Turner-Syndrom deutlich gesteigert werden kann. Verglichen mit Placebo konnte durch die Substitution von Wachstumshormon in einer Dosierung von 0,1 mg/kg KG 3× wöchentlich die endgültige Körpergröße im Behandlungszeitraum von 7,2 Jahren um etwa 5,0 cm gesteigert werden. Durch die zusätzliche Gabe von „Ultra-low-dose“-Östrogen in der Kindheit konnte dieser Effekt tendenziell gesteigert werden, wohingegen die alleinige Behandlung mit „Ultra-low-dose“-Östrogen zu einer Hemmung des Längenwachstums führte. Diese Ergebnisse legen einen moderaten Synergieeffekt von Wachstumshormon und „Ultra-low-dose“-Östrogensubstitution nahe, von dem die Patientinnen profitieren können.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

Lantus SoloStar 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen Lantus 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml enthält 100 Einheiten Insulin glargin (entsprechend 3,64 mg). Ein Pen/eine Patrone enthält 3 ml Injektionslösung, entsprechend 300 Einheiten. Insulin glargin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *Escherichia coli* hergestellt. • **Liste der sonstigen Bestandteile:** Zinkchlorid, m-Cresol, Glycerol, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke • **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren, sofern die Behandlung mit Insulin erforderlich ist • **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile • **Inhaber der Zulassung:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D 65926 Frankfurt am Main, Deutschland • **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig • **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend, ATC Code: A10A E04. • **Stand der Information:** August 2011.

Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

sanofi aventis
Das Wichtigste ist die Gesundheit

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 43

ACTOS® 15 mg Tabletten / ACTOS® 30 mg Tabletten / ACTOS® 45 mg Tabletten

Zusammensetzung: Eine Actos 15 mg Tablette enthält 15 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid). Jede Tablette enthält 92,87 mg Lactose-Monohydrat. Eine Actos 30 mg Tablette enthält 30 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid). Jede Tablette enthält 76,34 mg Lactose-Monohydrat. Eine Actos 45 mg Tablette enthält 45 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid). Jede Tablette enthält 114,51 mg Lactose-Monohydrat. **Sonstige Bestandteile:** Carmellose-Calcium, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Pioglitazon wird angewendet zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus: als Monotherapie: bei erwachsenen Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die durch Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind und für die Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist; als orale Zweifach-Kombinationstherapie zusammen mit – Metformin bei erwachsenen Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist; – einem Sulfonylharnstoff nur bei erwachsenen Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit oder erwachsenen Patienten, bei denen Metformin kontraindiziert ist, und deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist; als orale Dreifach-Kombinationstherapie zusammen mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die trotz einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen. Pioglitazon ist auch angezeigt für die Kombination mit Insulin bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, deren Blutzucker mit Insulin unzureichend eingestellt und bei denen Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist. Drei bis sechs Monate nach Beginn einer Pioglitazon-Behandlung sollten Patienten nochmals untersucht werden um zu beurteilen, ob diese angemessen auf die Therapie ansprechen (z. B. Senkung des HbA_{1c}). Bei Patienten, die nicht adäquat auf die Therapie ansprechen, sollte Pioglitazon abgesetzt werden. Im Hinblick auf die potentiellen Risiken bei verlängerter Therapie sollten die verschreibenden Ärzte bei den nachfolgenden Routine-Untersuchungen bestätigen, dass der Nutzen von Pioglitazon weiterhin fortbesteht. **Gegenanzeigen:** Pioglitazon ist kontraindiziert bei Patienten mit: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Anamnese (NYHA I bis IV); eingeschränkter Leberfunktion; diabetischer Ketoazidose; bestehendem Blasenkrebs oder Blasenkrebs in der Vergangenheit; ungeklärter makroskopischer Hämaturie. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, exkl. Insuline; ATC-Code: A10BG03. **Abgabe:** Rp, apothekenpflichtig. **Packungsgröße:** 28 Stück. **Stand der Information:** Juli 2011. **Zulassungsinhaber:** Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd, London, UK. Für weitere Informationen: Takeda Pharma Ges.m.b.H., 1070 Wien, Seidengasse 33-35, Tel. 01/524 40 64, Fax: 01/524 40 66. **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, den besonderen Warnhinweisen zur sicheren Anwendung sowie zur Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

COMPETACT™ 15 mg/850 mg Filmtabletten

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 15 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid) und 850 mg Metforminhydrochlorid. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokrystalline Cellulose, Povidon (K30), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol (8000), Talkum, Titandioxid. **Anwendungsgebiete:** Competact ist angezeigt zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten, insbesondere übergewichtigen Patienten, die unter einer oralen Monotherapie mit Metformin trotz der maximal verträglichen Dosen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen. Drei bis sechs Monate nach Beginn einer Pioglitazon-Behandlung sollten Patienten nochmals untersucht werden um zu beurteilen, ob diese angemessen auf die Therapie ansprechen (z. B. Senkung des HbA_{1c}). Bei Patienten, die nicht adäquat auf die Therapie ansprechen, sollte Pioglitazon abgesetzt werden. Im Hinblick auf die potentiellen Risiken bei verlängerter Therapie sollten die verschreibenden Ärzte bei den nachfolgenden Routine-Untersuchungen bestätigen, dass der Nutzen von Pioglitazon weiterhin fortbesteht. **Gegenanzeigen:** Competact ist kontraindiziert bei Patienten mit: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile; Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte (NYHA Klassen I bis IV); Bestehendem Blasenkrebs oder Blasenkrebs in der Vergangenheit; Ungeklärter makroskopischer Hämaturie; Akuten oder chronischen Erkrankungen, die eine Gewebephypoxie verursachen können, wie Herz- oder respiratorische Insuffizienz, kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt, Schock; Leberfunktionsstörungen; Akuter Alkoholintoxikation, Alkoholismus; Diabetischer Ketoazidose oder diabetischem Präkoma; Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min); Akuten Zuständen mit dem Risiko einer Veränderung der Nierenfunktion wie: Dehydratation, Schwere Infektionen, Schock, Intravasculäre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel, Stillzeit. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Kombinationen mit oralen Antidiabetika, **ATC Code:** A10BD05. **Abgabe:** Rp, apothekenpflichtig. **Packungsgröße:** 56 Stück. **Stand der Information:** Juli 2011. **Zulassungsinhaber:** Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd, London, UK. Für weitere Informationen: Takeda Pharma Ges.m.b.H., 1070 Wien, Seidengasse 33-35, Tel. 01/524 40 64, Fax: 01/524 40 66

Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, den besonderen Warnhinweisen zur sicheren Anwendung sowie zur Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.



Therapieeinstellung mit Insulin glargin (Lantus®) führt bei Typ-2-Diabetikern im Vergleich zu anderen Substanzen zu besserer Blutzuckereinstellung bei gleicher Gewichtszunahme

Gewichtszunahme ist – neben der Hypoglykämie – der häufigste beobachtete unerwünschte Effekt bei der Anwendung von Insulin zur Behandlung von Typ-2-Diabetes. Oft ist das auch ein tragendes Argument für die (zu) späte Einleitung einer Insulintherapie bei bereits länger bekannter, nicht zufriedenstellender Diabeseinstellung ($HbA_{1c} > 7\%$).

Inzwischen liegen zahlreiche Publikationen über den Einsatz von Insulin glargin in der Therapie des Typ-2-Diabetes vor (Abb. 1). Genaue Auswertungen der kontrollierten klinischen Studien [1, 2] haben unlängst Antwort auf die Frage nach dem Gewichtsverlauf unter der Gabe von Insulin glargin geliefert.

Am kürzlich abgehaltenen 47. Europäischen Diabetes-Kongress (European Association for the Study of Diabetes [EASD]) in Lissabon wurden die Daten von 2900 Patienten aus 9 randomisierten, kontrollierten, über mindestens 24

Wochen laufenden Studien gemeinsam analysiert. In jeder der eingeschlossenen Studien wurde Insulin glargin gegen eine therapeutische Alternative (63 % andere Insuline, 32 % orale Antidiabetika [OAD] und 6 % Ernährungsumstellung) getestet.

Die Gewichtszunahme wurde bezogen auf Behandlungsform, demografische Parameter, Alter sowie Ausgangs- HbA_{1c} - und Nüchtern-Plasma-Glukose-(NPG-) Wert ausgewertet, und sie war je nach Ausgangs- HbA_{1c} und Alter der Patienten unterschiedlich.

Patienten mit einem HbA_{1c} von $< 8\%$ hatten die geringste Gesamt-Gewichtszunahme. Bei höheren HbA_{1c} -Ausgangswerten war die Gewichtszunahme höher (Korrelation nach Pearson für Insulin glargin: $r = 0,1951$ [$p < 0,0001$]; Referenztherapie: $r = 0,2409$ [$p < 0,0001$]). Außerdem war bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren die Gewichtszunahme am geringsten; sie nahm mit zunehmendem Lebensalter der Patienten ab (Korrelation nach Pearson für Insulin glargin: $r = -0,1625$ [$p < 0,0001$]; Referenztherapie: $r = -0,1215$ [$p < 0,0001$]).

Im Vergleich zu den alternativen Behandlungen erreichten mehr Patienten bei Therapie mit Insulin glargin einen HbA_{1c} von $\leq 7\%$ (58,3 % vs. 52,7 %;

Odds Ratio = 1,27 [$p = 0,0017$]). Der prozentual höchste Anteil der Patienten erreichte den HbA_{1c} -Zielwert, wenn die Therapie mit Insulin glargin bei HbA_{1c} -Ausgangswerten von $< 8\%$ begonnen wurde (79,8 % vs. 70,4 %; Odds Ratio = 1,76 [$p = 0,0011$]). Ältere erreichten im Vergleich zu jüngeren Patienten unter Insulin glargin mit höherer Wahrscheinlichkeit einen HbA_{1c} -Wert von $\leq 7\%$ ($p = 0,0055$); bei der Gruppe der Referenztherapien konnte ein solcher Trend nicht festgestellt werden.

Hypoglykämien (bestätigter Blutzuckerwert von < 50 mg/dl) traten unter Insulin glargin signifikant seltener auf als bei den Komparatoren ($p < 0,0001$), wobei die niedrigste Rate bei den mit Insulin glargin behandelten Patienten festgestellt wurde, die ≥ 65 Jahre waren.

Diese Daten weisen darauf hin, dass der Therapieeinstieg mit Insulin glargin bei einem HbA_{1c} von $< 8\%$ effizient ist, mit einer begrenzten Gewichtszunahme und niedrigeren Hypoglykämierate verglichen mit anderen therapeutischen Alternativen.

Eine andere rezent veröffentlichte Metaanalyse [2] untersuchte den therapeutischen Benefit einer früheren Insulinisierung mit Insulin glargin verglichen mit der späteren Einleitung einer Insulintherapie – auch im Hinblick auf die beibehaltene Therapie mit den meistverordneten oralen Antidiabetika Metformin und Sulfonylharnstoffe. Insgesamt 2171 Patienten mit nicht gut eingestelltem Typ-2-Diabetes aus 11 prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Studien erhielten Insulin glargin nach vordefiniertem Titrationsschema. Klinische Endpunkte dieser Analyse umfassten das Absinken des glykosilierten Hämoglobins (HbA_{1c}), Prozentzahl der Patienten mit guter Diabeseinstellung ($HbA_{1c} \leq 7,0\%$), Gewichtszunahme und hypoglykämische Ereignisse nach Häufigkeit und Schweregrad. Eine statistische Analyse wurde nach einer Beobachtungszeit von 24 Wochen ab dem Zeitpunkt der Insulineinleitung durchgeführt. Dabei wurden verglichen: Patienten mit vorausgegangener Medikation mit keinem oder nur 0–1 oralem Antidiabetikum versus jenen mit 2 Antidiabetika. Weiters wurden Subgruppen nach der Art der oralen

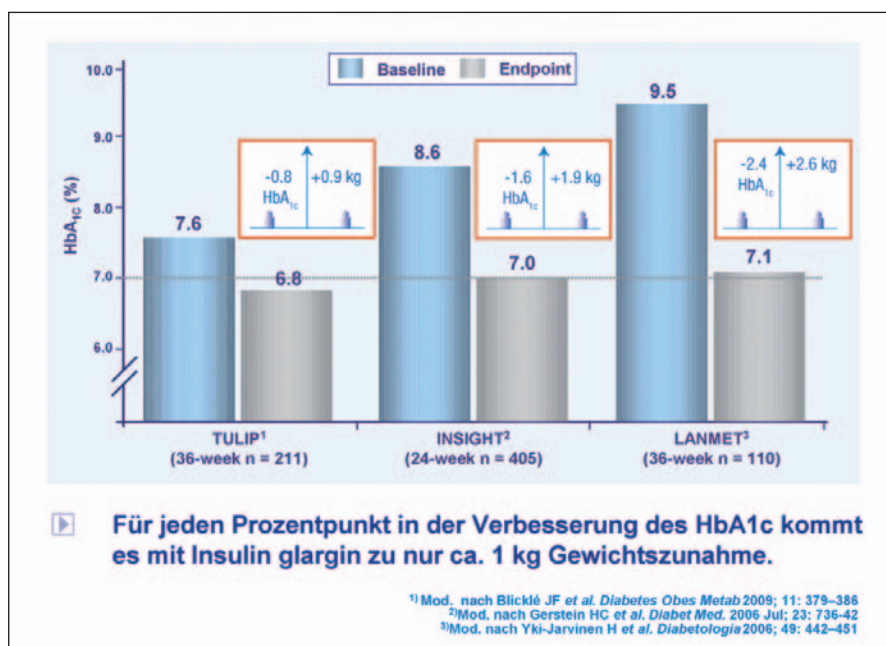


Abbildung 1: Früher besser einstellen bedeutet geringere Gewichtszunahme

Therapie (Metformin, Sulfonylharnstoff oder Kombination beider Substanzen) ausgewertet.

Ergebnisse

- Die beste Effektivität zeigte die Gruppe mit Metformin + Insulin glargin (HbA_{1c} -Abfall um 2,2 %-Punkte: von 9,1 % am Beginn auf 6,9 % nach 24 Wochen); Insulindosis: 0,44 U/kg Körpergewicht.
- Patienten (%) mit $HbA_{1c} \leq 7,0$ %:
 - 68,1 %: Metformin + Insulin glargin
 - 56,4 %: Metformin + Sulfonylharnstoff + Insulin glargin
 - 50,4 %: Sulfonylharnstoff + Insulin glargin
- Gewichtszunahme: am geringsten in der Gruppe Metformin + Insulin glargin (+ 1,6 kg)

- Hypoglykämien: signifikant niedrigere Hypo-Rate in der Subgruppe 0/1 OAD + Insulin glargin vs. 2 OADs ($p = 0,0007$) trotz höherer Insulindosis

Die Autoren kommen zum Schluss, dass eine rechtzeitige (frühzeitige) Einleitung der Insulintherapie mit Insulin glargin zu bereits vorhandener Metformin-Medikation den anderen Therapieoptionen (2 OADs oder Kombination Sulfonylharnstoff und Insulin) hinsichtlich der Wirkung/Nebenwirkung-Relation überlegen ist.

Die daraus abgeleitete Empfehlung betont die Berücksichtigung bereits bekannter therapeutischer Leitlinien [3], welche eine Insulintherapie mit Basalinsulin als zweiten Schritt nach Metformin vorsehen.

Literatur:

1. Leahy JL, et al. Lower weight gain and better outcomes in patients with type 2 diabetes starting insulin treatment when baseline A1C < 8 percent. EASD 2011: Abstract # 670.
2. Fonseca V, Gill J, Zhou R, et al. An analysis of early insulin glargine added to metformin with or without sulfonylurea: impact on glycaemic control and hypoglycaemia. Diabetes Obes Metab 2011; 13: 814–22.
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 193–203.

Weitere Informationen:

Sanofi-Aventis GmbH, Österreich

Dr. Roman Mihaljevic

A-1220 Wien

Leonard-Bernstein-Straße 10

E-Mail:

roman.mihaljevic@sanofi-aventis.com

Wir danken den Reviewern 2011

M. Clodi, H. Dobnig, G. Finkenstedt, A. Gessl, M. Krebs,
K. Schindler, J. Slany, G. Vila, G. Zettinig

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 9

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Sandostatin® 0,1 mg/ml – Ampullen; Sandostatin® 0,5 mg/ml – Ampullen; Sandostatin® 0,05 mg/ml – Ampullen

QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: 1 Ampulle enthält 0,1 mg / 0,5 mg / 0,05 mg Octreotid. Sonstiger Bestandteil: Natrium (weniger als 1 mmol pro Dosis). Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Milchsäure, Mannitol (E 421), Natriumhydrogencarbonat zur Einstellung des pH-Wertes, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** 1. Zur symptomatischen Behandlung folgender endokriner Tumoren des Gastrointestinaltraktes: – metastasierende Karzinoide mit den Merkmalen des Karzinoid-Syndroms wie Flush und schwere Durchfälle. – VIPome mit starken wässrigen Durchfällen – Glukagonome mit entzündlicher Hautzerstörung durch das nekrotische, migratorische Erythem. 2. Zur Symptombehandlung und Senkung der Wachstumshormone (GH)- und Insulin-like-growthfactor-I-Plasmaspiegel bei Patienten mit Akromegalie, bei denen eine chirurgische Behandlung, Radiotherapie oder eine Behandlung mit einem Dopamin-Agonisten keinen Erfolg zeigte. Eine Somatoblock-Therapie ist ferner bei akromegalen Patienten angezeigt, die nicht bereit oder in der Lage sind, sich einem chirurgischen Eingriff zu unterziehen, oder zur Überbrückung, bis die Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt. 3. Prophylaxe von postoperativen pankreatischen Komplikationen nach Pankreas-Chirurgie. Bei folgenden seltenen Tumoren ist ein Behandlungsversuch mit Sandostatin gerechtfertigt: – Gastrinome/Zollinger-Ellison-Syndrom (meistens in Kombination mit einem selektiven H₂-Antagonisten, mit oder ohne Antacidum) – Insulinome, zur präoperativen Vermeidung einer Hypoglykämie und zur Erhaltungs-Therapie – GRFome und andere ektopische Tumore, die durch gesteigerte Sekretion von GH gekennzeichnet sind. Ein Behandlungsversuch zur Besserung AIDS-bedingter refraktärer Diarrhoe ist ebenfalls gerechtfertigt. Notfallbehandlung von gastro-ösophagealen Blutungen bei Patienten mit Leberzirrhose, um die aufgetretenen Blutungen zu stoppen und vor Nachblutungen zu schützen. Sandostatin soll in Kombination mit spezifischer Behandlung wie z.B. endoskopischer Sklerotherapie angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen Octreotid oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Anti-Wachstumshormon ATC-Code: H01CB02; **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Pharma GmbH, Wien; **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rp, apothekenpflichtig.

Weitere Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand: 08/2011

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Sandostatin LAR 10 mg-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension. Sandostatin LAR 20 mg-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension. Sandostatin LAR 30 mg-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

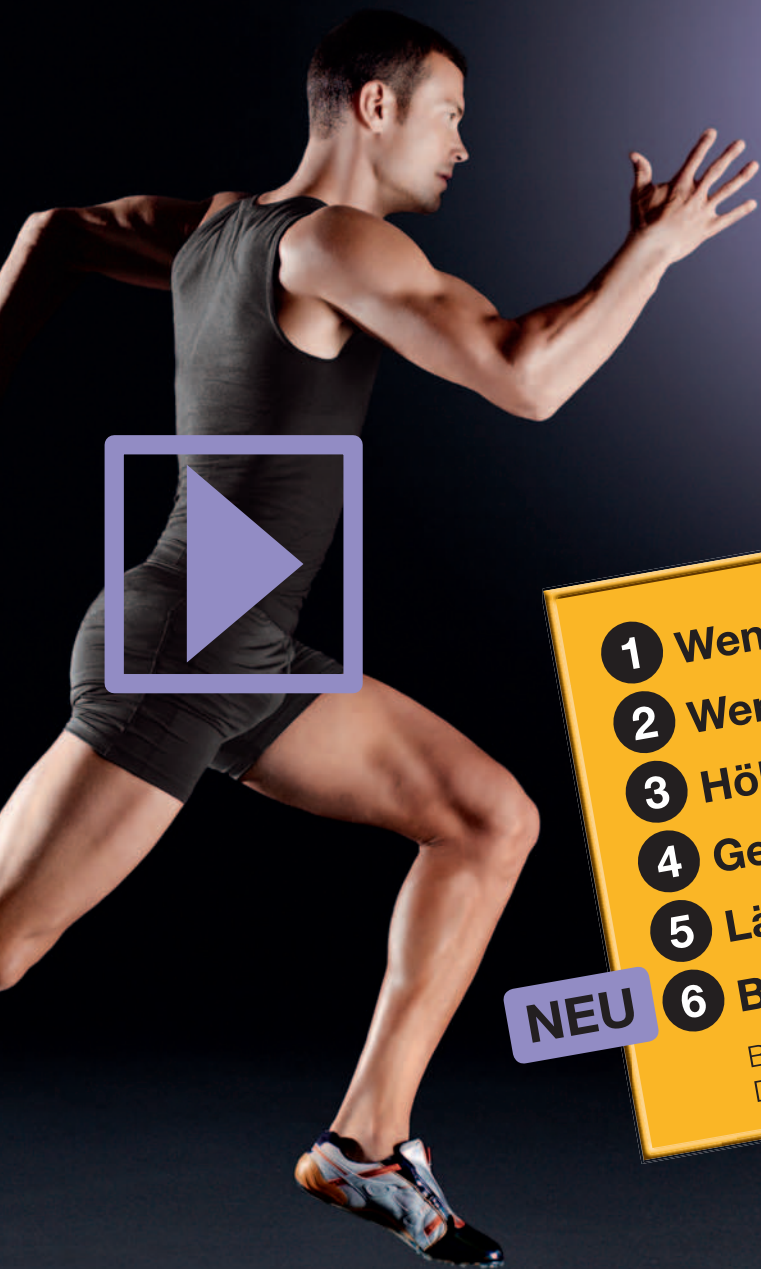
QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: 1 Durchstechflasche enthält: 11,2 mg Octreotidacetat entsprechend 10 mg Octreotid bzw. 22,4 mg Octreotidacetat entsprechend 20 mg Octreotid bzw. 33,6 mg Octreotidacetat entsprechend 30 mg Octreotid. Sonstiger Bestandteil: weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Die Durchstechflasche enthält als Hilfsstoffe Poly (DL-Lactid-Co-Glycolid) mit 78,35 % des Nominalfüllgewichts und Mannitol mit 17 %. 1 Fertigspritze (Suspendierungsmittel) zu 2,5 ml enthält Carboxymethylcellulosenatrium, Mannitol und Wasser zu Injektionszwecken. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der Akromegalie bei: – Patienten, die auf eine subkutane Behandlung mit Sandostatin ansprechen; – Patienten, bei denen eine chirurgische Behandlung oder Radiotherapie ungeeignet oder nicht wirksam ist oder zur Überbrückung, bis die Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt (siehe Abschnitt 4.2). Behandlung von Symptomen, die mit funktionellen gastro-entero-pankreatischen endokrinen Tumoren einhergehen, bei Patienten, die auf eine subkutane Behandlung mit Sandostatin ansprechen: – Metastasierende Karzinoide mit Merkmalen des Karzinoid-Syndroms wie Flush und schwere Durchfälle; – VIPome mit starken wässrigen Durchfällen; – Glucagonome mit entzündlicher Hautzerstörung durch das nekrotische, migratorische Erythem. Bei folgenden seltenen Tumoren ist ein Behandlungsversuch mit Sandostatin gerechtfertigt: – Gastrinome/Zollinger-Ellison Syndrom; – Insulinome zur präoperativen Kontrolle der Hypoglykämie und zur Erhaltungs-Therapie; – GRFome. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels (siehe Abschnitt 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile). **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Anti-Wachstumshormon ATC-Code: H01CB02. **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Pharma GmbH, Wien. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rp, apothekenpflichtig.

Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen.

Stand: 08/2011



Lantus[®] hat 6 wichtige Vorteile gegenüber NPH Insulin.



- 1 Weniger mikrovaskuläre Ereignisse¹
- 2 Weniger makrovaskuläre Ereignisse²
- 3 Höhere HbA1c Senkung^{3-7, 22}
- 4 Geringere Hypoglykämiegefahr^{3, 8-19}
- 5 Längere Verweildauer (Persistenz)²⁰⁻²¹
- 6 Besserer postprandialer Betazellschutz²³

NEU

Bei einer Umstellung von NPH Insulin auf Lantus[®] Dokumentationspflicht (Erstattungsregel RE2) beachten.*

sanofi aventis

Das Wichtigste ist die Gesundheit

***Erstattung:** Lantus[®] hat den Boxenstatus RE2 (hellgelb), eine Einstellung ist nur dokumentationspflichtig (Genehmigung durch ABS nicht erforderlich). Für Patienten mit Diabetes mellitus wenn mit Insulinen aus dem grünen Bereich (A10AC, A10AD, A10AE) allein bzw. in Kombination mit anderen Antidiabetika aufgrund von symptomatischen wiederkehrenden nächtlichen Hypoglykämien eine ausreichende Therapieeinstellung nicht möglich ist. Die Dokumentation folgender zwei Aspekte ist notwendig: 1. Vorherige Verordnung eines Insulins aus der Grünen Box, 2. Patient hat symptomatische, wiederkehrende, nächtliche Hypoglykämien.

1 Kennedy et al. Diabetologia (2009); 52 (Suppl1): S453. **2** Rhoads et al. Am J Cardiol (2009); 104: 910-916. **3** Fritsche et al. Ann Intern Med (2003); 138: 952-959. **4** Leahy et al. Diabetologia (2008); 51 (Suppl1): S405. **5** Pan et al. Diab Res Clin Pract (2007); 76: 111-118. **6** Lee et al. Diabetologia (2009); 52 (Suppl1): S382. **7** Sharplin et al. Cardiovascular Diabetology (2009); 8: 1-8. **8** Riddle et al. Diabetes Care (2003); 26: 3080-3086. **9** Horvath et al. Cochrane Database of Systematic Reviews (2007); 2: CD005613. **10** Home et al. Diabetes Obes Metab (2010); 9: 772-779. **11** Bazzano et al. Diabetic Medicine (2008); 25: 924-932. **12** Mullins et al. Clinical Therapeutics (2007); 29: 1607-1619. **13** Rosenstock et al. Diabetes Care (2005); 28: 950-955. **14** Ludvik et al. Wien Klin Wochenschr (2009); 121: 473-482. **15** Rossetti et al. Diabetes Care (2003); 26: 1490-1496. **16** LANMET Yki-Järvinen et al. Diabetologia (2006); 49: 442-451. **17** Leahy et al. Diabetologia (2008); 51 (Suppl1): S405. **18** Lee et al. Diabetologia (2009); 52 (Suppl1): S382. **19** LAUREL Shestakova et al. ADA 2009: Abstract 2060-PO. **20** Pfohl et al. Diabetologie und Stoffwechsel (2009); 4: 166-171. **21** Gordon et al. ADA 2009: Abstract 554-P. **22** Lee et al. Diabetologia (2009); 52 (Suppl1), S382. **23** Forst T Diabetes Obes Metab (2010); 12: 437-441

LANTUS[®]
Insulin glargin